

СПЕЦИАЛИТЕТ

ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦИЯ



www.e.lanbook.com



**ЭБС
ЛАНЬ® ЛАНЬ**



• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР •
2020

ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦИЯ

УЧЕБНИК



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • МОСКВА • КРАСНОДАР • 2020

УДК 636
ББК 48

В 39 Ветеринарная фармация : учебник / Н. Л. Андреева,
Г. А. Ноздрин, А. М. Лунегов [и др.]. — Санкт-Петербург : Лань,
2020. — 452 с. — (Учебники для вузов. Специальная литература). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-8114-4573-8

В учебнике изложены основные разделы фармации: основы фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии, технологии и рецептуры лекарственных форм. Рассмотрены также основы управления и экономики фармации, эффективность и безвредность лекарственных средств.

Учебник предназначен для студентов, обучающихся по специальности «Ветеринария».

УДК 636
ББК 48

Коллектив авторов:

*Н. Л. АНДРЕЕВА, Г. А. НОЗДРИН, А. М. ЛУНЕГОВ, В. И. ВЕЛИКАНОВ,
А. Г. НОЗДРИН, В. А. БАРЫШЕВ, С. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ*

Рецензенты:

Л. К. ГЕРУНОВА — доктор ветеринарных наук, профессор кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства Омского государственного аграрного университета им. П. А. Столыпина;
Э. К. РАХМАТУЛЛИН — доктор ветеринарных наук, профессор, зам. начальника отдела доклинических исследований Всероссийского государственного центра качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов;
Е. Г. ЯКОВЛЕВА — доктор ветеринарных наук, профессор, зав. кафедрой морфологии и физиологии Белгородского государственного аграрного университета им. В. Я. Горина.

Обложка
П. И. ПОЛЯКОВА

© Издательство «Лань», 2020
© Коллектив авторов, 2020
© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость издания учебника «Ветеринарная фармация» обоснована рядом причин, основной из которых является его востребованность во многих вузах Министерства сельского хозяйства, в которых преподается перечень дисциплин специализации «Ветеринарная фармация», разработаны рабочие программы дисциплин, таких как «Фармацевтическая химия», «Токсикологическая химия», «Фармакогнозия», «Фармацевтическая технология», «Управление и экономика фармации». Изданию учебника также во многом способствовали серьезные критические научные статьи в различных журналах и материалах международных форумов ведущих российских фармакологов — И. Д. Александрова, В. А. Антипова, Л. К. Геруновой, В. Д. Соколова и др., озабоченных подобным состоянием дел. Во многих вузах организована переподготовка ветеринарных специалистов по ветеринарной фармации за счет повышения квалификации, например по программам «Правовые аспекты фармацевтической деятельности, осуществляемой организациями в сфере обращения лекарственных средств, предназначенных для животных» или «Ветеринарная фармация», или же вводят различные дополнительные занятия в графике общих дисциплин. В настоящий момент производство лекарственных средств ветеринарного назначения отечественными производителями возросло в несколько раз, стране нужны и ветеринарные провизоры, и ветеринарные фармацевты, а они являются толчком к созданию подобного рода изданиям.

Академик МААО, профессор, доктор биологических наук *Н. Л. АНДРЕЕВА*

РАЗВИТИЕ, СТАНОВЛЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАЦИИ

Для ветеринарного провизора необходимы знания, с помощью которых можно контролировать качество лекарственных веществ, определять их подлинность, условия хранения, а также сведения о способах получения новых лекарственных средств из многообразия природных ресурсов. Эта информация излагается в ряде медицинских дисциплин, среди которых фармацевтическая химия занимает центральное положение. Этот предмет включает сведения о химическом строении лекарственных веществ, закономерностях взаимосвязи химической структуры с химическими, физическими и фармакологическими свойствами, об источниках и способах получения лекарственных препаратов, способах контроля их качества и условиях хранения. В данном учебнике по ветеринарной фармации авторы постарались обобщить и аннотировать сведения ряда медицинских учебников по фармацевтической химии, фармакогнозии и др. Например, при изложении фармацевтической химии за основу взят учебник В. Г. Беликова как наиболее подходящий, а также издания государственной фармакопеи (ГФ) и другая научно-техническая документация (НТД). Цель издания учебника — познакомить студентов ветеринарных факультетов с азами этой науки и дать необходимый при работе с лекарственными веществами минимум знаний. Авторы надеются, что эти первоначальные сведения дадут толчок для более глубокого изучения этой новой, очень нужной для ветеринарии науки, направленной на изыскание и исследование лекарственных веществ.

В разделе общей фармацевтической химии наряду с определением предмета и содержанием фармацевтической химии, а также связью ее с другими науками излагается история развития фармацевтиче-

ской химии и химико-фармацевтической промышленности, принципы классификации фармацевтических препаратов, основные направления и перспективы создания новых лекарственных веществ, способы получения и исследования их, современные методы фармацевтического анализа и документы, регламентирующие фармакологический анализ, дается оценка качества лекарственных форм, приводятся данные о стабильности и сроках хранения лекарственных средств, а также фармацевтический анализ в биофармации и фармакокинетике.

Во втором разделе изложена химическая классификация и систематизация синтетических лекарственных веществ с информацией о химической структуре, физических свойствах, способах получения и анализа лекарственных средств.

Аналогично представлены сведения о биологически активных соединениях (терпены, алкалоиды, гликозиды, витамины, ферменты, гормоны, простагландины, антибиотики), изложенные в третьей части.

Следует подчеркнуть, что анализ лекарственных веществ возможен только на основе изучения их химической структуры. Поэтому при описании способов фармацевтического анализа обращено внимание на взаимосвязь химической структуры лекарственных веществ с их химическими свойствами, что позволяет логически осмыслить способы испытаний препаратов на подлинность и методы количественного определения по катионам, анионам и функциональным группам, а также обосновать необходимость соответствующих условий хранения того или иного лекарственного вещества и уяснить химические процессы, которые могут происходить при их хранении.

Предмет и задачи фармацевтической химии и ее связь с другими науками. *Фармацевтическая химия* — наука, изучающая способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ; взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении.

Основными методами исследования лекарственных веществ в фармацевтической химии являются анализ и синтез. Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ. Чтобы познать фармацевтическую химию, необходимы глубокие знания в области общетеоретических химических, медико-ветеринарных биологических дисциплин, физики и математики.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других специальных фармацевтических дисциплин — фармакогнозии, технологии лекарств, фармакологии, организации и экономики фармации, токсикологической химии — и является своеобразным связующим звеном между ними. Например, фармакогнозия — наука, изучающая растительное лекарственное сырье, — создает основу для создания новых препаратов, которые анализирует фармацевтическая химия. Это же относится и к технологии лекарств, и к их хранению и отпуску. В области исследования взаимосвязи между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм фармацевтическая химия близко примыкает к фармакологии.

Поскольку лекарство предназначено для больного организма (для человека, животного), то фармацевтическая химия тесно связана с теоретическими медико-ветеринарными (анатомией, физиологией и др.) и клиническими дисциплинами (терапией, хирургией, акушерством и гинекологией, паразитологией и др.). Базируется фармацевтическая химия на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая и коллоидная химия.

При разработке способов контроля качества лекарственных препаратов в фармацевтической химии применяют методы аналитической химии. Вместе с тем фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности и включает три обязательных этапа: определение подлинности препарата, контроль его доброкачественности (установление допустимых пределов примесей) и количественное определение лекарственного вещества.

И, наконец, развитие фармацевтической химии невозможно без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика, без которых нельзя познать физические методы исследования лекарственных веществ и различные способы расчета, применяемые в фармацевтическом анализе.

Историческая справка. Создание и развитие фармацевтической химии тесно связано с историей фармации, которая зародилась в глубокой древности и оказала огромное влияние на формирование медицины, ветеринарии, химии и многих других наук. История фармации представляет собой самостоятельную дисциплину, которая изучается отдельно, но для того чтобы понять, как и почему зародилась фармацевтическая химия в ее недрах, как происходил процесс становления ее в самостоятельную науку, следует кратко проследить историю развития фармации с периода алхимии.

Период алхимии (IV–XVI вв.). Алхимики более тысячи лет пытались найти «философский камень» («великий эликсир», «панацею»), с помощью которого можно было бы превращать любые металлы в золото и серебро, а также излечивать болезни и возвращать молодость. Несмотря на недостижимость цели, ими был накоплен огромный объем полезных экспериментальных данных, которые послужили основой для последующего развития химических наук, в том числе и фармацевтической химии. Были разработаны методы очистки веществ (перегонка, возгонка, осаждение, фильтрование, кристаллизация). Получены новые химические вещества (серная, соляная, азотная кислоты, различные соли).

В период алхимии проявился талант таджикского ученого Авиценны (ибн-Сина, 980–1037). Им разработана классификация различных веществ, впервые предложен способ получения перегнанной воды. Именно Авиценну по праву считают одним из основателей фармации, впрочем, как и фармакологии. Его труд «Канон врачебной науки», в пяти томах которого он обобщил достижения греческой, индийской, ирано-арабской медицины, снискал ему мировую славу. Им описано 811 лекарственных средств минерального, растительного и животного происхождения и много способов изготовления сложных лекарств.

Период ятрохимии (XVI–XVII вв.). В эпоху Возрождения на смену алхимии пришла ятрохимия (лечебная химия). Ее основатель — Парацельс (Филипп Гогенгейм, 1493–1541) — считал, что «не добытию золота, а защите здоровья должна служить химия». Сущность его учения заключалась в том, что организм человека представляет собой совокупность химических веществ и недостаток каких-либо из них может вызвать заболевание, вот почему для лечения он применял соли металлов, серу и другие химические вещества. Он усовершенствовал и предложил ряд приборов и аппаратов для выполнения анализа. Поэтому его по праву считают одним из основоположников фармацевтического анализа, а период ятрохимии — периодом зарождения фармацевтической химии. Местом же зарождения явились аптеки, которые в то время были своеобразными центрами по изучению химических веществ. В них получали и исследовали вещества минерального, растительного и животного происхождения, что позволяло накопить новые химические знания и совершенствовать химический эксперимент. За 100 лет развития ятрохимии химия обогатилась большим количеством фактов, чем алхимия за тысячу лет.

Период зарождения первых химических теорий (XVII–XIX вв.). Однако для развития промышленного производства потребовалось

расширить рамки химических исследований за пределы иатрохимии. Это привело к созданию первых химических производств и формированию химической науки.

Во второй половине XVII в. появилась первая химическая теория — теория флюксистона. Авторы (И. Бехер, 1635–1682, и Г. Шталь, 1660–1734) пытались доказать, что процессы горения и окисления сопровождаются выделением особого вещества флюксистона.

Эту теорию сменила кислородная теория. У ее истоков стоял М. В. Ломоносов (1711–1765). Хотя сам кислород еще не был открыт, но М. В. Ломоносов доказал экспериментально, что в процессе горения и окисления происходит не разложение, а присоединение веществом «частиц» воздуха. Кислород же впервые выделил шведский ученый-фармацевт К. Шееле (1742–1786). Он также открыл хлор, глицерин, ряд органических кислот и другие соединения.

Особенно много химических и фармакологических веществ было выделено во второй половине XVIII в.: хлор, бериллий (Л. Воклен, 1763–1829), йод из морских водорослей (Б. Куртуа, 1777–1836), морфин из опия (Сеген), стрихнин, бруцин и другие алкалоиды (Пельтье и Кавенту). Аптекарь Мор способствовал развитию фармацевтического анализа совершенствованием и созданием нового оборудования и химической посуды (бюретки, пипетки, аптечные весы и т. п., которые носят его имя). Многие сделали для развития фармацевтической химии и другие исследователи.

Развитие фармацевтической химии в России. Зарождение фармации в России связано с народной медициной и знахарством. В старинных рукописных «лечебниках» и «травниках» содержатся сведения о многих лекарствах растительного и животного происхождения.

Первыми ячейками аптек в России (XIII–XV вв.) явились зелейные лавки. В эти времена возник и фармацевтический анализ, поскольку появилась необходимость проверки качества лекарств. Уже в XVI–XVII вв. русские аптеки являлись своеобразными лабораториями по изготовлению не только лекарств, но и кислот (серной и азотной), квасцов, купоросов, очистки серы и т. п., необходимых для различных ремесел. Следовательно, они были местом зарождения фармацевтической химии. Характерно, что в России почти не были восприняты идеи западных алхимиков.

Первым учебным заведением по подготовке фармацевтов была медицинская школа, открытая в Москве в 1706 г., в которой одной из дисциплин была фармацевтическая химия. Многие русские химики получили образование в этой школе.

Подлинное же развитие химической и фармацевтической науки связано в России с именем М. В. Ломоносова. По его инициативе в 1748 г. была организована первая научная химическая лаборатория, в 1755 г. открыт первый русский университет. М. В. Ломоносов указывал на единство химии и медицины: «Медик без довольного познания химии совершенен быть не может». Большой вклад в становление отечественной фармацевтической химии внесли: Т. Е. Ловиц (1757–1804), открывший адсорбционные способности угля и применение его для очистки воды, спирта, винной кислоты, виноградного сахара, микрористаллического анализа; В. М. Северин (1765–1826), который подчеркивал, что «без знания химии испытания лекарств предпринимать не можно», его книги «Способ испытывать чистоту и неподвижность химических произведений лекарственных» и «Способ испытывать минеральные воды» явились первыми отечественными руководствами в области исследования и анализа лекарственных веществ; А. П. Нелюбин (1785–1858), труды которого по праву называют «энциклопедией фармацевтических знаний», впервые сформулировал научные основы фармации, выполнил ряд прикладных исследований в области фармацевтической химии; усовершенствовал способы получения солей хинина; создал приборы для получения эфира и испытания мышьяка. Было много и других ученых-химиков, которые внесли свой вклад в становление фармации и фармацевтической химии.

Первые химические школы и создание новых химических теорий в России. В подготовке кадров химиков и фармацевтов существенную роль сыграли первые химические школы, основателями которых были А. А. Воскресенский (1809–1880) и Н. Н. Зинин (1812–1880), крупные ученые-химики. Первый провел ряд исследований, имеющих непосредственное отношение к фармации, — выделил алкалоид теобромин, уточнил химическую структуру хинина и др. Н. Н. Зинин открыл классическую реакцию превращения ароматических нитросоединений в аминосоединения.

Мировую известность принесли России их достойные преемники — Д. И. Менделеев (1834–1907) и А. М. Бутлеров (1828–1886). Периодическая система Менделеева и теория строения органических соединений Бутлерова оказали решающее влияние на развитие мировой химической науки. Оба ученых уделяли внимание фармации и фармацевтической химии.

Исследования в области химиотерапии и химии природных веществ. Окончательным научным становлением фармацевтической химии можно считать конец XIX в., который ознаменовался зарождением новой эпохи в области лекарствоведения — химиотерапии.

Одним из ее создателей был русский врач Г. Л. Романовский, который сформулировал принцип химиотерапии в 1891 г. Немецкий ученый П. Эрлих работал в области создания химиотерапевтических средств в ряду элементоорганических соединений.

В это же время в России был проведен ряд исследований по изучению природных веществ. Е. А. Шадский в 1889 г. издал монографию «Учение о растительных алкалоидах, глюкозидах и птомаинах», обобщившую исследования в области природных веществ, а чуть раньше (1885) Ю. К. Трапп издал один из первых учебников по фармацевтической химии.

Из этого краткого исторического экскурса видно, что зародившаяся на заре цивилизации фармация способствовала развитию химии, которая, развиваясь сама, уже влияла на развитие фармации, в недрах которой возникла самостоятельная отрасль химии — фармацевтическая химия.

Фармацевтическая химия в СССР. Уже в начале образования СССР были созданы новые отечественные школы химии, оказавшие большое влияние на развитие фармацевтической химии. Например, крупная школа химиков-органиков А. Е. Фаворского и Н. Д. Зелинского, исследователя химии терпенов С. С. Наметкина, создателя синтетического каучука С. В. Лебедева, В. И. Вернадского и А. Е. Ферсмана — в области биохимии, Н. С. Курнакова — в области физико-химических методов исследования.

На основе фундаментальных исследований в области химических и медико-биологических наук фармацевтическая химия стала самостоятельной наукой. Основы для разработки промышленного синтеза лекарственных веществ создают теоретические исследования химического строения, кинетики и катализа, химической кибернетики и технологии. Получено много новых лекарственных веществ растительного, животного и синтетического происхождения.

В 1920 г. в Москве был открыт научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, который в 1937 г. переименован во ВНИХФИ. Аналогичные НИИ были открыты в Харькове (1920), Ленинграде (1930), Тбилиси (1932).

Наряду с созданием новых синтетических лекарственных средств и лекарственных форм, разрабатываемых вышеперечисленными НИИ, проводились исследования природных веществ, в том числе и растений. Для этого в 1931 г. был создан Всесоюзный институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР).

Одновременно уделялось внимание и аптечному делу. В 1928 г. в Москве открывается Центральная аптечная научно-исследователь-

ская лаборатория (ЦАНИЛ), реорганизованная в 1944 г. в Центральный аптечный научно-исследовательский институт (ЦАНИИ), а в 1976 г. — во Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации (ВНИИФ), который координирует в стране всю научно-исследовательскую работу в области фармации. Здесь же проводятся исследования в области организации и экономики фармации, фармацевтического анализа, технологии лекарств, биофармации и др.

Кроме НИИ, подобные исследования проводились на кафедрах фармацевтической химии Пятигорского, Пермского, Ташкентского, Харьковского, Ленинградского фармацевтических институтов, а также Московского, Курского, Кишиневского, Азербайджанского и других фармацевтических факультетов медицинских институтов.

Для улучшения контроля качества лекарств в 1976 г. был создан Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств. Характерно, что для контроля ветеринарных препаратов подобный НИИ был организован еще раньше.

Учитывая большое значение биологически активных веществ в фармакотерапии, были созданы специальные НИИ антибиотиков и витаминов в Москве, Ленинграде и некоторых других городах.

Развитие химико-фармацевтической промышленности в СССР и РФ. Практическое отсутствие собственной химико-фармацевтической промышленности в дореволюционной России привело к тому, что до 90% всех лекарственных препаратов составлял импорт (главным образом из Германии).

В 1933–1941 гг. в стране была проведена большая работа по строительству новых и реконструкции действующих химико-фармацевтических предприятий, что позволило увеличить объем выпуска лекарственных препаратов и уменьшить их импорт. Во время Великой Отечественной войны многие фармацевтические предприятия на западе страны были разрушены. Но уже к 1956 г. производство медицинской продукции возросло в 6 раз по сравнению с 1945 г. Вплоть до начала перестройки (1989) рос выпуск фармацевтических препаратов, который значительно сокращал импорт лекарств. С 1990 г. положение изменилось в худшую сторону по ряду объективных и субъективных причин, основной из которых явился распад СССР: многие производственно-фармацевтические предприятия оказались за рубежом. И опять возникло засилие импорта лекарств, которое не ликвидировано до настоящего времени: на долю импорта приходится более половины всех используемых в России лекарств.

В нашей стране по ряду причин ветеринарной фармации практически не существовало. Ветеринарные специалисты пользовались в основном медицинскими препаратами, а выпуск собственно ветеринарных фармакологических средств не превышал 5–6% от потребности, причем эти препараты выпускали небольшие заводы ветеринарных препаратов (например, в Гусь-Хрустальном), а также различные научно-исследовательские ветеринарные станции и единичные НИИ. В этих же учреждениях и на некоторых кафедрах фармакологии в ветеринарных вузах и факультетах проводили исследования по адаптации медицинских лекарственных средств для применения на животных. Контроль за этой работой осуществлял и осуществляет Всесоюзный государственный научно-контрольный институт контроля, стандартизации и сертификации ветпрепаратов (ВГНКИ ветпрепаратов). Интересно отметить, что в медицине такой контролирующий орган был создан после образования химико-фармацевтических НИИ, вузов и промышленных предприятий.

Аптечная сеть ветеринарии также значительно отличалась от медицинской и в основном была представлена ветеринарными аптеками при зооветснабах, ветеринарных лечебных учреждениях и животноводческих хозяйствах. Основные поставки ветеринарных препаратов, или, точнее, препаратов для ветеринарии, производила система зооветснаба во главе с Союззооветснабом (теперь Росзооветснаб) — головной организацией данной системы. Вполне понятно, что и в ветеринарии для лечения животных пока используют в основном импортные лекарственные средства.

В то же время в последние годы в Российской Федерации в ряде крупных научно-практических центров появились достаточно авторитетные научно-производственные фармацевтические предприятия по разработке, производству и реализации отечественных ветеринарных препаратов, чаще всего на хозрасчетной основе — например, такие учреждения, как НИИ ветеринарной фармации «Эврика» при Санкт-Петербургской госветакадемии (1994), специализированное предприятие «БиоТЭП» Ставропольского края и целый ряд акционерных ветеринарных предприятий в крупных городах — Москве, Санкт-Петербурге, Челябинске, Новосибирске, Ставрополе и др. В настоящее время налажен выпуск многих дефицитных дешевых лекарственных средств, по эффективности не уступающих зарубежным, а иногда даже превосходящих. Например, в НИИВФ «Эврика» разработаны мази против клещевых и травматических повреждений кожи, антидиарейные и некоторые гинекологические средства, не имеющие аналогов за рубежом. В «БиоТЭП» номенклатура выпускаемых пре-

препаратов в 1999 г. составила 124 наименования. Реализация этих препаратов осуществляется в 16 регионах Российской Федерации и в некоторых странах ближнего зарубежья. То же можно сказать о ряде других фирм.

Контроль за качеством лекарственных средств в Российской Федерации как в медицине, так и в ветеринарии осуществляют государственные учреждения во главе с Фармакологическими советами. Именно они и являются последней инстанцией (в ветеринарии — предпоследней, поскольку утверждают то или иное наставление по применению лекарственного препарата Департамент ветеринарии), дающей путевку в жизнь новому лекарственному средству.

Повседневный контроль за качеством лекарственных препаратов в аптеках, зоомагазинах, ветучреждениях возложен на местные органы ветеринарной инспекции. Контроль за производством лекарственных средств проводят сотрудники ВГНКИ ветпрепаратов совместно с местными органами ветеринарной инспекции. Юридическим основанием при проведении контроля является Закон РФ о производстве и реализации лекарственных средств.

Классификация лекарственных веществ. И в медицине, и в ветеринарии существуют два основных принципа классификации лекарственных веществ: по системному действию на организм и по химическому строению. Первый принцип используется в фармакологии, второй — в фармацевтической химии.

Химическая классификация позволяет распределить все лекарственные препараты по группам в соответствии с их химической структурой. В то же время по этой классификации в одной и той же группе могут оказаться лекарственные вещества с различным фармакологическим действием.

Тем не менее для фармацевтической химии рассмотрение лекарственных веществ с точки зрения химической классификации имеет важное значение для изучения и исследования способов получения препаратов, установления связей между химической структурой и фармакологическим действием, а также для разработки способов фармацевтического анализа, основанного на химических и физических свойствах лекарств. По этой классификации все лекарственные препараты подразделяются на две группы — неорганические и органические. Неорганические препараты классифицируют в соответствии с положением элементов в периодической системе Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения. Органические лекарственные вещества классифицируют так, как это принято в органической химии. При этом используют

два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы.

По первому признаку органические лекарственные вещества подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние, в свою очередь, на карбоциклические и гетероциклические соединения. Гетероциклические классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы или ароматические циклы. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — алициклические и ароматические. Вещества, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как углеводороды, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы.

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

Классификация имеет значение для обеспечения машинной обработки при планировании, организации производства и учета, стандартизации, ценообразовании лекарственных средств. Она является составной частью Единой системы классификации и кодирования технико-экономической информации. С этой целью был разработан 93-й класс общесоюзного классификатора продукции (ОКП) «Лекарства, химико-фармацевтическая продукция и продукция медицинского назначения». Объектами классификации в 93-м классе ОКП являются лекарственные средства, изделия медицинского назначения, полупродукты, вспомогательные вещества.

Документом, в который вносятся сведения об утвержденных лекарственных средствах, является Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству.

Имеется специальный «Перечень по фармакологической классификации». Все лекарственные средства распределены на 35 фармако-терапевтических групп. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в основу перечня положено международное запатентованное наименование (МЗН) лекарственно-

го средства. После названия индивидуального лекарственного вещества приведены важнейшие лекарственные формы.

Фармацевтическая терминология. В фармацевтической химии используют две основные группы терминов: общие и специфические. Последние идентичны терминам, применяемым в аналитической, неорганической и органической химии. В 1980 г. Министерство здравоохранения СССР ввело в действие Терминологический словарь (часть I, вып. I). В него вошли термины и смысловое содержание основных понятий в области лекарственных средств. На сегодняшний день основные термины в области лекарственных средств внесены в Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств»:

- лекарственные средства — вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы и ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;
- фармацевтическая субстанция — лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность (п. 2 в ред. Федерального закона № 429-ФЗ от 22.12.2014);
- вспомогательные вещества — вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства и изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств;
- лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;
- лекарственная форма — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

- наркотические лекарственные средства — лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 г.;
- психотропные лекарственные средства — лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие психотропные вещества и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о психотропных веществах 1971 г.

Термин «лекарственный препарат» в фармацевтической химии используется аналогично термину «лекарственное вещество», т. е. допускается отступление от терминологического словаря.

Есть специфические термины, используемые только для фармацевтического анализа: «испытание на подлинность», «испытание на чистоту», «количественное определение», для выполнения которого применяют такие методы, как титриметрия и гравиметрия (не рекомендуется использовать устаревшие термины «весовой анализ» и «объемный анализ»). Термин «концентрация» постепенно теряет свое значение. В настоящее время рассматриваются три вида концентрации:

1) концентрация молекул — отношение числа молекул к объему всей системы (Л-1);

2) массовая концентрация — отношение массы компонента к объему всей системы (г/л);

3) молярная концентрация — отношение количества вещества к объему всей системы (моль/л).

Введен также термин «доля», когда речь идет об отношении масс, объемов или количеств компонента и всей системы:

1) массовая доля — отношение массы компонента к массе всей системы;

2) объемная доля — отношение объема компонента к объему всей системы;

3) молярная доля — отношение количества компонента к количеству вещества во всей системе.

Долю выражают либо дробью, либо в процентах, принимая систему за единицу или за 100%, причем все виды долей, в отличие от видов концентрации, являются величинами относительными (выражаемыми в безразмерных единицах).

Введены также понятия «массовое отношение», «объемное отношение» и «молярное отношение». Эти термины употребляются в тех случаях, когда речь идет об отношении массы (объема, количества) компонента к основной части системы. Например, массовое отношение соли к воде равно 1:50. Эти три вида отношений также являются величинами относительными (безразмерными).

В Государственной фармакопее вып. X и XI (ГФ X и ГФ XI) и другой научно-технической документации (НТД) (ФС, ВФС) сохранены понятия «массовая процентная концентрация», «объемная процентная концентрация», «массообъемная процентная концентрация».

Разработкой и унификацией химических терминов занимается Международный союз теоретической и прикладной химии (ИЮПАК). Комиссией по аналитической номенклатуре отделения аналитической химии ИЮПАК рекомендована однозначная терминология для титриметрических методов анализа. Так, термин «ацидиметрия» означает определение вещества титрованием кислотой, а «алкалиметрия» — титрование вещества при помощи основания. В названиях методов титриметрического анализа рекомендовано, где это возможно, заменить окончание «-метрия» на «-иметрия». В соответствии с этим предложен термин «компликсиметрия», но обычно метод называют комплексонометрией. Понятие «йодиметрическое титрование» включает титрование растворами йода или растворами, содержащими йод. Регламентированы также понятия о типах титрования: «кислотно-основное», «неводное», «окислительно-восстановительное», «осадительное», «косвенное», «фазовое», а также «обратное титрование», «холостое титрование», «контрольное титрование». Однозначными стали термины: «раствор сравнения», «приведенный объем», «конечная точка», «точка эквивалентности», «титрант», «буферная емкость» или «буферное число», «индикатор», «индикаторная поправка», «ошибка титрования», «интервал перехода».

В фармацевтической химии следует использовать основные термины метрологических характеристик анализа вещества, такие как «анализ вещества», «метод анализа», «методика анализа», «аналитическая навеска», «градуировочная характеристика», «диапазон определяемых содержаний», «предел обнаружений», «результат анализа», «воспроизводимость анализа», «систематическая погрешность результата анализа», «правильность результата анализа».

Допускается отклонение от правил ИЮПАК в названиях неорганических лекарственных веществ. Для препаратов, представляющих собой соли, вначале дается название катиона в родительном падеже, а затем аниона в именительном, а по правилам ИЮПАК название катиона и аниона должно быть в именительном падеже.

Важным методом является формирование названия лекарственного вещества. Отсутствие определенных правил привело к тому, что одно и то же лекарственное вещество имеет десятки разных названий в различных странах. Существуют случаи, когда отличающиеся по фармакологическому действию препараты имеют одно и то же название. Впрочем, формирование названия лекарственного вещества — весьма сложный процесс. Лекарственные вещества представляют собой широкий круг химических соединений: от простых органических веществ до сложных полициклических и гетероциклических систем. Формирование названия неорганических лекарственных веществ осуществляется по катиону и аниону, что, как правило, разночтений не вызывает. Для лекарственных веществ, которые являются органическими соединениями, латинские и русские наименования в ряде случаев даются по номенклатуре ИЮПАК, но они могут быть длинными и сложными. Поэтому авторы дают им более короткие названия, в которых отражается суть либо химического строения, либо фармакологического действия, либо и то и другое.

С целью упорядочения этого вопроса Комиссия по международным названиям ВОЗ разработала международную классификацию, в основу которой положена определенная система формирования терминологий лекарственных веществ International Nonproprietary Names (INN, или МНН — международные непатентованные наименования). Принцип этой системы заключается в том, что в названии лекарственного вещества ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное лекарственное вещество. Тем не менее упорядочение этого вопроса еще далеко до совершенства.

Основные этапы разработки лекарственных веществ. Создание новых лекарственных веществ связано с неимоверной сложностью биологических испытаний, длительностью разработки технологии производства и требует огромных затрат. На Западе стоимость разработки оригинального лекарственного препарата оценивается в десятки и сотни миллионов долларов, что во много раз превышает расходы на эти же цели в нашей стране.

Принято различать два уровня создания оригинальных лекарственных веществ. К оригинальным лекарственным средствам, опережающим мировой уровень, относятся те из них, которые по своему лечебному действию превосходят известные отечественные и зарубежные аналоги. К оригинальным лекарственным средствам, соответствующим мировому уровню, относятся те, которые по лечебному действию сопоставимы с лучшими зарубежными, но превосходят отечественные аналоги. Процесс создания оригинального лекарственного средства длится не менее 12 лет, а воспроизводимого на основе зарубежных аналогов — 5–6 лет.

Разработка лекарственного препарата включает следующие этапы:

1) идея создания нового лекарственного средства. Она возникает в результате совместной работы ученых двух специальностей: фармакологов и химиков-синтетиков. Уже и на первой стадии осуществляется предварительный отбор синтезированных соединений, которые могут быть потенциальными биологически активными веществами;

2) синтез предварительно отобранных веществ. На этой стадии также осуществляется отбор, в результате которого вещества, отличающиеся нестабильностью, невозможностью или чрезмерной трудоемкостью синтеза, дороговизной исходных веществ и т. д., не подвергаются дальнейшему исследованию;

3) фармакологический скрининг. Основной этап, во время которого отсеиваются неперспективные вещества, синтезированные на предыдущем этапе;

4) клиническая проверка. Ее выполняют только для перспективных биологически активных веществ, которые прошли все этапы фармакологического скрининга;

5) разработка технологий производства нового лекарственного препарата и наиболее рациональных лекарственных форм;

6) подготовка нормативной технической документации, включающей способы контроля качества как самого лекарственного препарата, так и его лекарственных форм;

7) внедрение препарата в промышленное производство и отработка всех стадий его получения в заводских условиях.

Испытания нового препарата и соединений ведут на самых разных уровнях: молекулярном, клеточном, субклеточном, на уровне тканей и органов животных, а также целостного организма. Новый препарат обязательно должен иметь преимущества перед существующими и выдерживать необходимые требования в отношении токсич-

ности, в том числе канцерогенности, эмбриотропности, мутагенности и других показателей безвредности. Испытания выполняются, как правило, на трех видах лабораторных животных и животных тех видов, на которых ориентирован данный препарат. Терапевтическая ценность нового лекарственного средства окончательно оценивается в процессе широких клинических испытаний. На препарат, прошедший клинические испытания, готовят регламент производства, отражающий технологию проведения и аналитический контроль каждой стадии получения препарата. Кроме того, разрабатывается научно-техническая документация на субстанцию — конечный продукт производства.

Связь между структурой молекул веществ и их действием на организм. Как правило, предпосылкой для создания нового лекарства являются накопленные теоретические и эмпирические представления о характере связи между структурой, физическими свойствами и фармакологической активностью химических соединений. Под понятием «структура–активность» понимается комплекс физических и химических свойств, обусловленных строением молекулы изучаемого соединения. Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм имеет большое значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез веществ с заданным фармакологическим действием. И хотя идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была высказана еще в 1869 г., к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности, которые дают только ориентировочные представления о том, как может изменяться действие вещества на организм при введении в его молекулу той или иной функциональной группы.

Например, установлено, что ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные. Это связано с реакционной способностью, которая значительно выше у непредельных соединений. Введение галогенов усиливает фармакологическую активность алифатических и ароматических соединений, причем как активность, так и токсичность зависят от числа атомов галогена. Галогены, введенные в ароматический цикл, повышают токсичность. Хлор- и бромпроизводные усиливают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Йодопроизводные менее активны, но имеют более выраженное антисептическое действие. Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу вещества спиртового гидроксила повышает

ет фармакологический эффект, причем активность растет от первичных к третичным спиртам. У ароматических соединений введение гидроксильных групп усиливает активность, как введение альдегидной или кетогруппы. Карбоксильная группа снижает активность и токсичность и улучшает растворимость.

Присоединение метильных групп к атому азота дает различные эффекты. При введении их в молекулу аммиака или при алкилировании атомов водорода в аминогруппе, гидроксильной, карбоксильной группировках почти всегда снижается или выражено изменяется фармакологическая активность. Существует значительное различие между влиянием этильной и метильной групп, введенных в молекулу.

Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, — один из важнейших факторов, влияющих на активность и токсичность веществ. Обычно нарастание эффекта происходит при удлинении алифатической цепи до шести атомов углерода. Фенильный радикал, введенный в молекулу, приводит к значительному сдвигу активности вещества. Установлено, что повышение биологической активности в гомологических рядах не беспредельно. Всегда достигается «перелом», и высшие гомологи оказываются неэффективными.

Введение нитрогруппы в молекулу не снижает токсичности бензола. Усиливается его токсичность при введении в его молекулу галогена. Галогенопроизводные бензола проявляют, как правило, антимикробную активность. Гидроксильные группы, введенные в ядро бензола, придают веществу антисептические свойства, которые находятся в зависимости от числа фенольных гидроксильных групп. Карбонильные группы усиливают физиологическую активность и токсичность бензола. Присутствие карбоксильной группы в молекуле бензола снижает токсичность. Препараты бензойной кислоты, например ее натриевую соль, применяют внутрь в качестве лекарственного средства при бронхитах. Восстановление нитробензола приводит к образованию анилина, который токсически действует на ЦНС, но одновременно проявляет жаропонижающее и анальгезирующее действие. Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксильного — например, *n*-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин.

Очень важно установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений. На примере гетероциклических соединений установлено, что фармакологический эффект зависит как от самой гетероциклической системы, так и от относительной ориентации в ней различных заместите-

лей. Замена атома углерода в ароматической или гетероциклической системе на гетероатомы, увеличение числа звеньев цикла, удлинение или разветвление алифатической цепи, присоединенной к гетероциклической системе, вызывают стереохимические изменения в молекуле. Последние могут привести к появлению геометрических, оптических и других изомеров, которые, в свою очередь, вызывают изменения фармакологического действия.

Установлено наличие взаимосвязи между пространственной структурой веществ, их растворимостью в воде и липидах, оптической активностью, с одной стороны, и биологическим действием — с другой. Например, такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по токсичности. Менее токсичен из них мета-изомер (резорцин). Биологическое действие зависит от цис-транс-изомерии, трео-эритро-изомерии, оптической изомерии. Оптические изомеры, обладая одинаковым химическим строением и физическими свойствами, исключая лишь направление вращения плоскости поляризованного луча, имеют разную биологическую активность, причем иногда даже противоположную. Чаще всего один из энантиомеров, называемый эутомером, имеет выраженную фармакологическую активность одного вида, а другой энантиомер — дистомер — неактивен. Примером могут служить лекарственные вещества, имеющие в молекуле асимметрический атом углерода. Среди них более 90% адреномиметиков, адреноблокаторов, антикоагулянтов и противоэпилептических средств, более 50% антигистаминных и местно-анестезирующих средств и 20–25% других лекарственных веществ. Более высокой биологической активностью обладают левовращающие изомеры (гиосциамин в 40 раз, адреналин в 17 раз, тироксин в 4 раза активнее правовращающих антиподов). В других случаях (стероиды, антибиотики) активнее правовращающие изомеры, значительно реже (камфора) оптическая изомерия не влияет на фармакологическую активность. Нередко наблюдается одновременное воздействие различных типов изомерии на фармакологический эффект. Так, из нескольких изомеров пилокарпина наибольшим фармакологическим эффектом обладает правовращающий цис-изомер, а у левомецетина активен только левовращающий D-трео-изомер.

Приведенные примеры показывают, что у химика-фармацевта есть определенные предпосылки при выборе тех или иных соединений и функциональных групп при создании нового препарата, однако это будут только ориентировочные наметки, которые далеко не всегда совпадают с поставленной целью.

Зависимость фармакологического действия лекарственных веществ от некоторых физических и химических свойств. Следует заметить, что химическая структура далеко не единственный фактор, влияющий на фармакологическую активность лекарственного вещества. Если даже выбрана оптимальная химическая структура, важно, чтобы лекарственное средство могло быть перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. А для этого надо, чтобы оно обладало определенным комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих его распределение в организме, поскольку биологический ответ организма на данное вещество зависит от очень многих факторов: проникновения вещества через липидный слой, транспорта, процессов адсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма и др., а это уже зависит от физико-химических свойств вещества.

Биологический ответ организма на вещество прежде всего зависит от его растворимости. Растворимость обуславливает распределение вещества в организме и во многом определяет фармакологические свойства препаратов, так как она существенно влияет на проникновение лекарственного вещества из кишечника в кровь (на всасывание, фильтрацию, диффузию и др.), обеспечивая определенную биодоступность вещества.

При синтезе лекарственных веществ определенную ориентировку может дать установленная закономерность воздействия тех или иных радикалов (атомных групп) на гидрофильность или гидрофобность (липофильность) вещества. Выяснено, что сродство к воде уменьшается при введении радикалов в такой последовательности: карбоксильная → гидроксильная → альдегидная → кетогруппа → аминогруппа → амидогруппа → имидогруппа (гидрофильные группы) и метил → метилен → этил → пропил → алкил → фенил (гидрофобные радикалы).

Большинство жизненно важных систем организма функционирует в водной среде или включает воду, и эта среда предъявляет определенные требования к структуре лекарственных веществ, молекулы которых должны обладать гидрофильно-гидрофобными свойствами. Последние определяют возможность их распределения между водой и липидами и, следовательно, взаимодействия с ферментами и рецепторами. В связи с этим была предпринята попытка систематизировать лекарственные вещества с учетом зависимости между их гидрофобностью и фармакологической активностью. Параметром гидрофобности является логарифм коэффициентов распределения лекарственных веществ в системе «октанол–вода» ($\lg P$). Этот параметр известен

для многих лекарственных веществ. Так, интервал варьирования величины $\lg P$ зависит от типа действия той или иной группы лекарственных веществ и имеет среднее значение: у противомаларийных — 4,5; снотворных — 1,33; анальгетиков — 0,83; адреномиметиков — 0,43; антибиотиков — 0,27; сульфаниламидов — 0,13 и т. д. Следовательно, противомаларийные средства относятся к чрезвычайно гидрофобным веществам, снотворные — к высокогидрофобным и т. д. Подобным образом можно систематизировать все известные фармакологические группы.

Важное значение имеет растворимость лекарственного вещества в липидах, а также коэффициент его распределения между водой и липидами. Этот фактор обуславливает проникновение лекарственного вещества через мембраны к клеткам тканей. При этом проникновение вещества в клетку происходит двумя путями.

1. Проникновение молекул водорастворимых веществ и ионов через субмикроскопические (диаметром 0,7–1 нм) заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму.

2. Растворение лекарственных веществ в липидах, которые входят в состав протоплазмы, особенно ее поверхностного слоя. По этому пути осуществляется транспорт лекарственных веществ, не растворимых в воде, но растворимых в липидах.

Фармакологическая активность многих лекарственных веществ в значительной степени обусловлена блокированием функций ионных каналов в биомембранах. Это взаимодействие может быть представлено как перенос молекулы (части молекулы) вещества из водной среды в органическую фазу, которую представляет канальная система. Представления о ионных каналах как молекулярных мишенях для лекарственных веществ, а также относительной гидрофобности внутренней полости ионных каналов по сравнению с окружающей полярной средой позволяют коррелировать соотношение «структура–активность» для данного класса органических молекул. Это дает возможность предсказать эффективность данной группы соединений и вести направленный синтез биологически активных веществ, а также исследовать их влияние на организм.

На скорость всасывания лекарственного вещества влияет и pH среды. Ионы водорода и гидроксила практически не могут проникать в клетки. Препятствием служит их высокая реакционная способность, взаимодействие с концевыми химическими группами, локализованными на поверхности клетки. Исходя из этого, изменяя pH среды при пероральном введении лекарств, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким обра-

зом усиливать или ослаблять процесс проникновения лекарственных препаратов в клетку.

На активность лекарств влияет и молекулярная масса. Например, алифатические соединения (углеводороды и спирты) по мере увеличения молекулярной массы снижают свою активность и токсичность. Полимеры в зависимости от молекулярной массы нередко настолько меняют свое фармакологическое действие, что оно становится противоположным действию исходных мономеров.

Фармакокинетические свойства лекарственных веществ, такие как липофильность, гидрофобность, растворимость, прямо или косвенно зависят в растворах от поверхностного натяжения, которое имеет своей основой некомпенсированное взаимодействие между молекулами жидкости, образующими ее поверхностный и ближайший к нему слой. Это приводит к появлению избыточной свободной энергии у молекул поверхностного слоя, которая воздействует не только на физико-химические параметры, но и на биологическую активность. Установлена, например, корреляция между поверхностным натяжением и наркотическим действием некоторых веществ.

Понятно, что каждый из перечисленных факторов сам по себе не является определяющим в фармакологическом действии лекарств. Они находятся во взаимосвязи, установление которой требует колоссальной работы, но позволяющей более целенаправленно управлять синтезом лекарственных веществ.

Пути изыскания и аспекты поиска новых лекарственных веществ. Ведущие направления создания новых лекарственных веществ — исследования в области модификации структуры известных природных соединений. Классический пример — синтез ряда новых анестетиков (анестезин, новокаин, дикаин) на основе глубокого изучения структуры природного алкалоида — кокаина. Таким путем синтезированы новые нитрофураны и некоторые другие соединения.

При разработке новых активных веществ нередко используют способ получения лекарств-предшественников путем присоединения к активной форме группы носителя через различные формы связи (ионная, ковалентная, водородная, комплексная). Носителем может быть сахара (сердечные гликозиды), пировиноградная кислота, которая является физиологическим компонентом и освобождение которой безвредно для организма.

Определенное значение при синтезе новых лекарственных веществ имеет изучение их метаболизма в организме. Установлено, что возможность создания лекарственных веществ, не образующих метаболиты, не перспективна, так как большинство ксенобиотиков изменя-

ются, метаболизируют в организме. Поэтому целесообразно получать вещества (по известным структурным аналогам) с предсказуемым метаболическим превращением, в результате которого будут образовываться нетоксичные метаболиты. Одновременно с этим можно запрограммировать появление у вещества активно действующего метаболита, снижающего токсичность.

Весьма важным направлением поиска новых лекарственных веществ является исследование эндогенных физиологически активных соединений, синтезированных организмом для регуляции обмена веществ. Первым таким препаратом был адреналин, открытый еще в 1895 г. К настоящему времени выделено значительное количество эндогенных соединений, представляющих по химической структуре амины, аминокислоты, пептиды, глюкопротеиды, пурины и др. Они влияют на регуляцию нервных процессов, метаболизма, на иммунные реакции, рост тканей и другие жизненные функции организма. Эти соединения представляют интерес и в том плане, что, являясь «продуктами» организма, они родственны с ним в антигенном плане и не вызывают аллергических реакций. Кроме того, они, как правило, низкотоксичны.

Изучение таких веществ открывает простор для синтеза аналогов, которые бы обладали более позитивными фармакологическими эффектами (эффективностью, специфичностью, избирательностью, безвредностью и т. д.).

В организме есть все вещества, регулирующие, а при патологиях корректирующие его жизнеобеспечение и, следовательно, оказывающие влияние на системы и органы. Ряд этих веществ уже выделен и синтезирован (гормоны, ферменты, медиаторы и др.), проявляющие стимулирующее, угнетающее, противовоспалительное, анальгетическое, иммуностимулирующее и другие виды действия. За этими эндофармпрепаратами и, конечно же, за многими другими, которые будут получены, — будущее. В этом направлении и работают многие НИИ и исследователи.

Аспекты поиска новых лекарств, изыскание новых лекарственных веществ состоит из трех основных этапов: химический синтез, установление фармакологической активности и безвредности (токсичности). Такая стратегия поиска с большой затратой времени, реактивов, животных, труда чрезвычайно малоэффективна. Например, эффект поиска биологически активных веществ составляет примерно около 0,01–0,02%, то есть в среднем из 5000–10 000 синтезированных препаратов путевку в жизнь получает лишь одно лекарственное средство.

При этом используется эмпирический поиск (осуществляемый классическим методом проб и ошибок), при котором, исходя из эмпирически установленных закономерностей о влиянии различных функциональных групп на биологическую активность, осуществляется синтез ряда соединений, проводятся предварительные испытания, отбираются перспективные вещества, которые и подвергаются тщательной всесторонней проверке.

Существует направленный поиск, при котором конструирование лекарств осуществляется в предварительном теоретическом предсказании возможной биологической активности вещества на основе исследования ее связи с химической структурой. При этом поиск ведется с использованием методов математического моделирования с помощью банков данных, заложенных в ЭВМ.

К эмпирическому поиску относится и принцип модификации молекул, при помощи которого синтезирован ряд полусинтетических антибиотиков, анестетиков, противоопухолевых и других средств.

Все варианты эмпирического поиска объединяет метод скрининга (просеивания), выявляющий активные препараты из огромного числа потенциально биологически активных веществ как синтезированных, так и природных соединений. Метод скрининга постоянно совершенствуется и в настоящее время используется один из его вариантов — метод расчетного скрининга, позволяющий не только производить отсев неперспективных соединений, но и на основании изучения математической зависимости между химической структурой и биологическим действием давать рекомендации по направленному синтезу лекарственных веществ. При этом методе широко используются электронные вычислительные машины, что позволяет практически конструировать лекарственные вещества с заданными параметрами.

Доклинические и клинические испытания новых лекарственных средств. Существует общее правило: все доклинические и клинические испытания должны проводиться с образцами веществ, которые были предварительно подвергнуты тщательному контролю качества. При этом данные испытания проводятся в сравнительном аспекте с существующими наиболее эффективными аналогами.

Доклинические испытания включают проверку фармакологических, фармацевтических и токсикологических свойств испытуемого образца по унифицированным тестам и методикам, утвержденным фармакологическими комитетами (медицинским или ветеринарным). Они подразделяются на определение специфической активности вещества (фармакологические исследования) и его безвредности (ток-

сикологические исследования). При определении специфической активности изучают влияние препарата на физиологические системы организма с целью установления фармакотерапевтического действия. В этой стадии испытаний предварительно устанавливают оптимальную дозу, схемы (курсы) применения и способы введения. Токсикологические исследования позволяют выявить возможные побочные эффекты испытуемого вещества при тщательном изучении острой, подострой и хронической токсичности, а также установить возможные специфическую и неспецифическую токсичность и совместимость или, наоборот, несовместимость с другими лекарственными веществами.

Клинические испытания проводятся с ведома Департамента ветеринарии, разрешение на них предварительно дает Фармсовет на основании проведенных доклинических исследований. Подробно эти вопросы изложены в разделе «Определение эффективности и токсичности лекарственных веществ».

1. ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

1.1. ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

1.1.1. ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Источники и пути получения лекарственных веществ.

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

Основными источниками синтетических органических веществ являются продукты сухой перегонки каменного угля, дерева, горючих сланцев и различных фракций нефти и газа. Переработкой этих видов сырья занимаются коксохимическая, лесохимическая и нефтеперерабатывающая промышленности. Продукты переработки широко используют в самых различных отраслях народного хозяйства, в том числе и в фармацевтической промышленности.

Значительное количество лекарственных веществ получают из каменноугольной смолы, которая представляет собой смесь, включающую более 400 различных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок каменноугольную смолу разделяют на фракции, содержащие основные продукты и установленные температурные интервалы (пределы выкипания), после чего каждую фракцию перегоняют в более узком температурном интервале, выделяя индивидуальные вещества. Для их очистки используют адсорбцию, обработку серной кислотой (сульфирование), щелочами (выделение фенолятов) и т. д. Выделенные индивидуальные вещества служат исходными продуктами для синтеза различных органических веществ, в том числе лекарственных препаратов.

Подобным образом перерабатывают древесину, которая при сухой перегонке образует древесный уголь и две фракции жидкостей. Одна из них содержит метиловый спирт, ацетон и уксусную кислоту, а другая (древесный деготь) — фенолы и ряд органических веществ.

Древесина является также источником получения фурфурола, из которого синтезируют нитрофураны.

Многие лекарственные средства, используемые в медицине и ветеринарии, имеют растительное происхождение (более 40%). Эти вещества, как правило, обладают низкой токсичностью и незначительными побочными эффектами при длительном применении. По данным ВОЗ, в 73 странах мира для лечебных целей применяют около 10 000 видов лекарственных растений, но в официальные издания 38 стран входит только 1884 вида. В 1978 г. в ВОЗ был издан «Перечень наиболее широко используемых во всем мире видов лекарственных растений», в который вошло 235 наименований. У нас применяют около 200 видов растений и получают из них более 100 лекарственных веществ, в том числе около 50 алкалоидов и 20 сердечных гликозидов. Само растительное сырье (листья, цветки, семена, плоды, корни, корневища растений) также может быть использовано в форме настоек, настоев, отваров, сборов при многих болезнях. Кроме того, из этого сырья выделяют эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, которые либо прямо используют как лекарственные средства, либо в качестве исходного сырья для их получения. Растительное сырье является источником получения природных биологически активных веществ: алкалоидов, терпенов, гликозидов, витаминов.

Сырье животного происхождения (органы, ткани, железы убойного скота) является источником получения индивидуальных веществ — гормональных препаратов.

С помощью микроорганизмов получают ценнейшие лекарственные средства — антибиотики, до сих пор не имеющие себе равных по частоте и глобальности применения в медицине и ветеринарии.

В последнее время для получения лекарственных веществ стали использовать гидробионтов (морские организмы). Они являются носителями азотсодержащих алифатических веществ, галогенсодержащих соединений ароматического ряда (производных бензола), гетероциклических производных, полиеновых кислот, терпеноидов, микроэлементов, витаминов, иммуностимуляторов и других веществ. Использование гидробионтов для получения лекарственных веществ весьма перспективно.

Однако синтез лекарственных веществ — важнейшая составная часть фармацевтической химии. С помощью органического синтеза получают ряд природных биологически активных веществ (БАВ): алкалоиды (атропин, кофеин), витамины (кислота никотиновая), антибиотики (левомицетин) и др.

С помощью частичного синтеза (полусинтеза) получают многие лекарственные вещества — синтетические аналоги алкалоидов, витаминов, продукты гидролиза гликозидов, полусинтетические антибиотики, а также аналоги андрогенных, гестагенных, эстрогенных гормонов, анаболические стероидные препараты и др.

В то же время сложность технологических процессов, многостадийность синтеза вызывают необходимость разработки рациональных схем направленного синтеза. Определенное значение в решении этой проблемы имеет изучение биогенеза природных соединений, происходящего в живой клетке через образование метаболитов и конъюгатов.

Использование достижений в области физиологии микроорганизмов позволило целенаправленно осуществлять микробиологический синтез ферментов, витаминов и других биологически активных веществ.

Процесс синтеза — сложный стадийный процесс (иногда до 10–20 стадий и более), который по типу химических реакций можно разделить на три основные группы: реакции замещения, превращения (преформации) заместителей и окисления–восстановления. Суть этих реакций сводится к следующему.

Реакции замещения основаны на замещении атомов водорода в алифатической цепи, ароматическом гетероциклическом ядре или функциональной группе различными заместителями. Эти реакции используют для того, чтобы придать синтезированному веществу какие-либо новые свойства или получить промежуточный продукт со свойствами, необходимыми для его дальнейшего превращения в лекарственное вещество. В этих целях используют реакции сульфирования, когда атом водорода замещается сульфогруппой SO_3H , или сульфохлорирования (процесс происходит при взаимодействии 4–5-кратного избытка хлорсульфоновой кислоты с ароматическими углеводородами); реакцию нитрирования — процесс замещения атома водорода в органическом соединении нитрогруппой; реакцию галогенирования, которая в зависимости от природы исходных веществ может протекать либо как реакция замещения атома водорода, либо как реакция присоединения; реакцию конденсации, сопровождающуюся отщеплением молекулы воды или спирта (классический пример реакции конденсации альдегидов — синтез гексаметилентетрамина из формальдегида и аммиака); реакцию нейтрализации для получения солей алифатических, ароматических и гетероциклических кислот с использованием гидроксидов или карбонатов щелочно-земельных металлов.

Реакции превращения (преформации) заместителей основаны на химических превращениях заместителей, имеющих в молекуле промежуточного продукта, с целью придать ему новые свойства или изменить его реакционную способность. Для этого используют реакции присоединения и элиминирования (отщепления). Реакции присоединения присущи карбонильным соединениям. При этом происходит процесс взаимодействия непредельных соединений с другими элементами и веществами, в результате которого происходит разрыв непредельных связей с одновременным присоединением соответствующих заместителей. Элиминирование — процесс обратный присоединению. Он происходит, например, при образовании непредельных соединений.

Реакции окислирования и аминирования применяют для введения в молекулу органического соединения окси- и аминогрупп. Эти реакции протекают по механизму нуклеофильного замещения.

Получение промежуточных продуктов синтеза лекарственных веществ часто осуществляют реакциями нитрозирования, диазотирования и превращения диазосоединений.

Часто используют реакции алкилирования и ацилирования двух типов. Один из них присущ углеводородам (С-алкилирования, С-ацилирования), другой — амино- и окисоединениям. Ароматические соединения алкилируются галогеналканами или непредельными соединениями в избытке алкилируемого бензола или в безводном нитробензоле. Пример С-ацилирования — получение салициловой кислоты. Своеобразной разновидностью химического процесса алкилирования и ацилирования окисоединений являются реакции получения простых и сложных эфиров (реакции этерификации и гидролиза эфиров). Иногда (например, в производстве новокаина) используют реакцию переэтерификации, которая представляет собой процесс превращения одного сложного эфира в другой.

Реакции окисления–восстановления — единый процесс, в результате которого одна группа атомов окисляется. В окислительно-восстановительных реакциях изменяется не только степень окисления, но и состав молекулы. Процесс восстановления используют для гидрирования непредельных и ароматических соединений, восстановления нитро- и нитрозосоединений до аминосоединений и т. д. Процесс окисления имеет важное значение для получения кислот из соответствующих ароматических или гетероциклических алкилпроизводных. В качестве окислителя обычно используют кислород, а также богатые кислородом соединения: дихромат калия, диоксид марганца, перманганат калия, пероксид водорода, азотную кислоту и др.

Биотехнологические методы получения лекарственных веществ.

Как известно, объектами биотехнологии являются культивируемые ткани и клетки животных и растений (высших организмов), а также микроорганизмы, созданные методами генной инженерии, то есть путем переноса генетического материала от одних организмов к другим, в том числе и от высших к одноклеточным. Понятие клеточной инженерии включает использование либо самих культивируемых клеток, либо различные манипуляции с ними для создания новых технологий и даже целых организмов. Многие ученые и общественность выступают против последних достижений клеточной инженерии. Что же касается лекарственных веществ, то биотехнология и ее новейшие направления обеспечивают самые прогрессивные методы их получения.

Лекарственные вещества из растительного и животного сырья.

Для получения лекарственных средств из известных и перспективных растений их подвергают химическим исследованиям. Изучают процесс накопления БАВ в зависимости от фаз вегетации, климатических, сезонных и суточных изменений. Это позволяет выбирать оптимальные условия выращивания или заготовки дикорастущего лекарственного растительного сырья. Затем разрабатывают оптимальные условия выделения суммы и последующего разделения БАВ. Следует отметить, что, несмотря на наличие новых технологических приемов и использование современных физико-химических методов, выделение БАВ из растительного и животного сырья, их разделение и очистка представляют собой весьма сложную задачу. Этот процесс состоит в основном из следующих стадий: измельчение исходного сырья, приведение его в тесный контакт с растворителем, отделение экстракта от сырья, выделение и очистка БАВ. Экстракция природных веществ из сырья может быть осуществлена либо извлечением комплекса содержащихся в нем соединений с последующим разделением на отдельные компоненты, либо последовательной экстракцией отдельных соединений или их класса. Обычно в растениях содержится несколько биогенетически связанных соединений, сходных по химической структуре и свойствам, что значительно усложняет задачу. Поэтому чаще всего извлекают сумму БАВ с примесью сопутствующих соединений, содержащихся в природном сырье. При этом необходимо учитывать возможность разрушения активных веществ применяемыми экстрагентами.

Другая трудность выделения БАВ состоит в том, что основную массу растительного сырья составляют клетчатка, белки, хлорофилл, смолы, слизи, дубильные и другие вещества, от которых весьма слож-

но отделить необходимые активные вещества. Для этих целей широко используют различные варианты экстракции (непрерывная, полупрерывная, реэкстракция и др.), а также современные методы разделения, например метод многократного фракционного экстрагирования или метод противоточного экстрагирования, а также электрофорез, диализ, позволяющие разделять сложные смеси высокомолекулярных веществ.

Учитывая возрастающие потребности фармацевтической промышленности в БАВ, полученных из растительного сырья, и снижение запасов лекарственных растений, с одной стороны, их загрязнение отходами различных производств — с другой, появилось новое направление — получение активных веществ из культуры растущих растительных клеток. При росте на питательных средах клетки синтезируют те же БАВ, что и в природных условиях, однако для этого необходимо создать определенные параметры, поскольку способность синтеза БАВ в искусственных условиях снижается. Тем не менее это весьма перспективное направление, особенно для культур клеток таких растений, которые не произрастают в наших климатических условиях. Ценным в этом направлении является и то, что в перспективе в питательные растворы можно вносить активные компоненты, которые будут усваивать клетки и синтезировать из них более активные вещества.

Методы установления структуры органических лекарственных веществ. Определение химической структуры лекарственного вещества — обязательный этап исследований, которые начинают с получения гомогенного (высокой степени чистоты) образца. Очистка от примесей достигается путем разделения жидкой и твердой фаз, а также сублимацией (возгонкой, многократной перекристаллизацией вещества из различных растворителей). Для этой же цели широко используют различные виды хроматографии, электрофорез и ионофорез, противоточное и полибуферное распределение, метод зонной плавки.

После разделения и очистки устанавливают физические свойства индивидуальных веществ: температуру плавления (разложения) и кипения, плотность, вязкость и др. Определяют такие константы, как показатель преломления, удельное вращение, ультрафиолетовый и инфракрасный (УФ и ИК) спектры. Указанные свойства и константы не должны изменяться при повторной очистке. Затем устанавливают его эмпирическую формулу и молекулярную массу. Эмпирическую формулу устанавливают с помощью элементарного анализа, основанного на обнаружении и количественном определении углерода, водорода, кислорода, азота и других элементов в органических

соединениях. Для определения молекулярной массы в зависимости от свойств испытуемого вещества пользуются физическими методами, такими как эбулиоскопический, криоскопический, изотермический, дистилляция, газометрический. Если исследуемое соединение представляет собой кислоту или основание, то применяют также химический метод.

Сущность эбулиоскопического метода состоит в измерении разности температур кипения чистого растворителя и раствора исследуемого вещества в том же растворителе.

Криоскопическое определение основано на изменении температуры плавления растворителя, вызванном растворением в нем исследуемого вещества.

Метод изотермической дистилляции заключается в установлении равновесия молярных концентраций двух веществ в сообщающихся сосудах перегонкой растворителя при определенной температуре.

Газометрический метод используют для определения молекулярной массы у веществ, которые не разлагаются при переходе в парообразное состояние. Кроме того, для определения молекулярной массы используют вискозиметрию, осмометрию, измерение светорассеяния и седиментационный анализ.

Для установления структуры жидких органических веществ определяют молярный объем, представляющий собой отношение молярной массы к плотности жидкости при температуре кипения. Аддитивную величину для жидкости представляет также свойство, называемое парахором. Парахор рассчитывают с помощью коэффициента поверхностного натяжения жидкости и плотности ее паров. Известны значения атомных парахоров элементов (углерода, водорода, азота, кислорода, фосфора, серы, галогенов); парахоров двойной, тройной связи, а также трех-, четырех-, пяти- и шестичленных циклов.

Следует отметить методы изотопного анализа, которые все шире применяют вместо элементарного анализа или в сочетании с ним. Они основаны на сжигании смеси исследуемого и меченого веществ.

Меченое вещество содержит тяжелый изотоп анализируемого элемента. Например, для определения в исследуемом соединении углерода ^{13}C или ^{14}C , его превращают в $^{13}\text{CO}_2$ или $^{14}\text{CO}_2$ сжиганием.

Затем соотношение изотопов определяют методом ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и др. Аналогично поступают при определении водорода и кислорода. Можно использовать и радиоактивные изотопы. Разрушение вещества проводят так же, как и при использовании стабильных изотопов; их радиоактивность устанавливают с

помощью счетчика Гейгера–Мюллера и ионизационной камеры или сцинтилляционных детекторов.

Исследуемое вещество может оказаться идентичным описанным ранее либо вообще неизвестной химической структуры, поэтому весьма важны исследования по идентификации данного вещества, которые проводят различными химическими и физико-химическими методами. Обычно после изучения физических констант, брутто-формулы, молекулярной массы устанавливают наличие тех или иных функциональных групп и сопоставляют полученные результаты с описанными соединениями, имеющими аналогичные параметры. Если соответствующего соединения не окажется, то устанавливают структуру вещества.

Химические методы установления структуры. В функциональном анализе используют способы количественного определения подвижного водорода в группах $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CONHR}$, $-\text{NHR}$, $-\text{C}=\text{CH}$; способы определения O -, S -, N -, C -алкильных, O - и N -ацильных групп. Кроме того, химические методы позволяют определить двойные связи, карбонильные группы, а также карбоновые кислоты, ангидриды, лактоны и сложные эфиры. Точность химических методов вполне достаточна для выяснения числа одинаковых функциональных групп, содержащихся в исследуемых соединениях. Одновременно с этим могут использоваться и другие химические реакции (окисления–восстановления, нейтрализации, конденсации, присоединения, диазотирования, ацетилирования, этерификации и др.). Большое значение имеет реакция гидролиза, которую особенно широко используют при исследовании белков и полипептидов, а также для определения химического строения веществ, представляющих собой сложные эфиры, уретаны, уреиды и др.

Как видно, химические методы дают возможность идентифицировать и количественно определить ряд функциональных групп в органическом соединении неизвестной структуры. Однако эти методы имеют вспомогательное значение в исследовании химической структуры органических соединений.

Физико-химические методы. Они не только сокращают время исследования, но по сравнению с химическими методами дают принципиально новую информацию о структуре и свойствах исследуемых соединений. Так, например, при установлении химической структуры органических соединений важные сведения можно получить, изучая взаимодействие вещества с электромагнитным излучением, которое происходит в широком интервале частот от радиоволны до γ -излучения (длина волны от 100 до 10^{-11} см). Электромагнитное излучение

является следствием изменения энергии молекулы, которая определяется соотношением

$$\Delta E = E_{\text{к}} - E_{\text{н}} = h\nu,$$

где ΔE — изменение энергии системы; $E_{\text{к}}$ — энергия системы в конечном состоянии; $E_{\text{н}}$ — энергия системы в начальном состоянии; h — постоянная Планка; ν — частота излучения.

Если энергия конечного состояния ($E_{\text{к}}$) выше энергии начального состояния ($E_{\text{н}}$), то происходит поглощение энергии, что соответствует спектрам поглощения. И наоборот, если $E_{\text{н}} > E_{\text{к}}$, то происходит излучение энергии, что соответствует спектрам излучения. Как правило, электромагнитное излучение характеризуют волновыми параметрами, которые выражаются длиной волны λ (нм) или частотой колебания ν (см^{-1}). Они связаны между собой уравнением $\lambda = c/\nu$, где c — скорость света.

Электромагнитный спектр характеризуется различными типами излучения (различная длина волны, табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Длины волн различных типов излучения

Тип излучения	λ (см)	Тип излучения	λ (см)
λ -излучение	10^{-11} – 10^{-8}	Инфракрасное	10^{-4} – 10^{-2}
Рентгеновское	10^{-8} – 10^{-6}	Микроволновое	10^{-1} – 10
Ультрафиолетовое и видимое	10^{-6} – 10^{-4}	Радиоволны	100

Для структурных исследований используют абсорбционные методы или методы, основанные на поглощении излучения (спектроскопия в УФ-, видимой и ИК-областях, спектроскопия комбинационного рассеивания); методы, основанные на использовании магнитного поля (ЯМР-, ЭПР-, ЯКР*-спектроскопия и масс-спектрометрия); методы, основанные на поглощении и дифракции рентгеновского излучения.

Установление химической структуры вещества. Делается оно на основе комплексного использования данных, полученных несколькими методами. Такой подход обеспечивает бо́льшую достоверность результатов исследований. Так, для установления молекулярной формулы используют элементарный и изотопный анализы и различные

* ЯМР — ядерно-магнитный резонанс; ЭПР — электронный парамагнитный резонанс; ЯКР — ядерный квадрупольный резонанс.

методы определения молекулярной массы: физические (эбулиоскопия, криоскопия, газометрия, изотермическая дистилляция) или физико-химические (масс-спектрометрия, дифракция рентгеновского излучения). Химические методы позволяют качественно и количественно определить подвижный водород, наличие двойных связей и ряда функциональных групп. Эти результаты затем подтверждают ИК-спектроскопией. УФ-спектроскопия дает возможность установить тип хромофора (если в молекуле имеются насыщенные связи), подтвердить наличие цис-, транс- и других видов изомерии. Характер и интенсивность УФ-спектров поглощения дают информацию о том, к какому классу относится исследуемое вещество. Такими методами исследований, как ЯМР-, ЭПР-, ЯКР-, масс-спектральный и рентгеновский дифракционный анализы, можно подтвердить наличие взаимосвязи функциональных групп и атомов в молекуле. Спектр ЯМР позволяет установить распределение атомов в молекуле водорода, а изучение фрагментации в масс-спектре — положение гетероатомов и наличие атомных групп, претерпевающих потерю фрагмента.

Существует положение, что химическую структуру можно считать установленной, если определены вид, число атомов и соединяющие их химические связи, а также доказано пространственное расположение атомных групп в молекуле (установлена конфигурация и конформация молекулы). Подтверждением установленной структуры является встречный химический синтез исследуемого соединения, которое подвергают затем сравнительной оценке с помощью тех же методов.

1.1.2. МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Фармацевтический анализ — основа фармацевтической химии. Это наука о химической характеристике и измерении БАВ на всех этапах производства (от контроля сырья до оценки качества полученных лекарств), изучения их стабильности, установления срока годности и стандартизации готовой лекарственной формы. Фармацевтический анализ имеет свои особенности, отличающие его от других видов анализа. Они заключаются в том, что анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементоорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных БАВ. Чрезвычайно широк диапазон концентраций анализируемых веществ. Объектами фармацевтического анализа являются не только индивидуальные лекарственные вещества, но и смеси, содержащие различное число компонентов.

Ежегодное пополнение арсенала лекарственных средств вызывает необходимость разработки новых способов их анализа. Способы фармацевтического анализа нуждаются в систематическом совершенствовании и в связи с непрерывным повышением требований к качеству лекарственных средств, причем растут требования как к степени чистоты лекарств, так и к количественному содержанию в них БАВ. Вот почему к фармацевтическому анализу предъявляют высокие требования. Он должен быть достаточно специфичен и чувствителен, точен по отношению к нормативным требованиям ГФ и другой НТД (ФС, ВФС), выполняться в короткие промежутки времени с использованием минимальных количеств испытуемых препаратов и реактивов.

В зависимости от поставленных задач фармацевтический анализ включает различные формы контроля качества лекарств: фармакопейный анализ; постадийный контроль производства лекарственных средств; анализ лекарственных форм индивидуального приготовления; экспресс-анализ в условиях аптеки и биофармацевтический анализ. Составной его частью является фармакопейный анализ, который представляет собой совокупность способов исследований лекарственных препаратов и лекарственных форм, изложенных в ГФ или другой НТД (ВФС, ФС). На основании результатов, полученных при выполнении фармакопейного анализа, делается заключение о соответствии лекарственного средства требованиям ГФ или другой НТД. При отклонении от этих требований лекарство не допускается к применению.

Заключение о качестве лекарственного средства делают на основании анализа пробы (выборки). Порядок ее отбора указан либо в частной статье, либо в общей статье ГФ (вып. 2), либо в соответствии с требованиями, изложенными в частных статьях или инструкциях по контролю, утвержденных МЗ РФ или Департаментом ветеринарии РФ. Отбор проб производится только из неповрежденных укупоренных и упакованных в соответствии с требованиями НТД упаковочных единиц. При этом необходимо строго соблюдать особые меры предосторожности при работе с наркотическими и ядовитыми лекарственными средствами, а также с токсичными, огнеопасными, взрывоопасными, гигроскопичными и другими лекарствами. Для испытания на соответствие требованиям НТД проводят многоступенчатый отбор проб. Число ступеней определяется видом упаковки. На последней ступени (после контроля по внешнему виду) берут пробу в количестве, необходимом для четырех полных физико-химических анализов (если пробу отбирают для контролирующих организаций, то на шесть таких анализов).

Из расфасовки «ангро» берут точные пробы, взятые в равных количествах из верхнего, среднего и нижнего слоев в каждой упаковочной единице. После установления однородности все эти пробы смешивают. Сыпучие и вязкие лекарственные средства отбирают пробоотборником, изготовленным из инертного материала. Жидкие лекарственные формы перед отбором проб тщательно перемешивают. Если это сделать затруднительно, то отбирают точечные пробы из разных слоев. Отбор выборок готовых лекарственных средств осуществляют в соответствии с требованиями НТД.

Фармакопейный анализ позволяет установить подлинность лекарственного средства, его чистоту, определить количественное содержание фармакологически активного вещества или ингредиентов, входящих в состав лекарственных форм. И, несмотря на то что каждый из этих этапов имеет свою конкретную цель, их нельзя рассматривать изолированно. Они взаимосвязаны и взаимно дополняют друг друга. Так, например, температура плавления, растворимость, pH среды водного раствора и т. п. являются критериями как подлинности, так и чистоты лекарственного вещества.

Для обобщения большого объема частных сведений по фармакопейному анализу, изложенному в ФС (ВФС) и технических условиях (ТУ), целесообразно рассмотреть основные критерии фармацевтического анализа и общие принципы испытаний на подлинность, чистоту и количественное определение лекарственных веществ.

Критерии фармацевтического анализа. В зависимости от поставленных задач на различных этапах фармацевтического анализа имеют значение такие критерии, как избирательность, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого препарата (лекарственной формы) и реактивов.

Избирательность метода очень важна при проведении анализа смесей веществ, так как дает возможность получать истинные значения каждого из компонентов. Только избирательные методики анализа позволяют определять содержание основного компонента в присутствии продуктов разложения и других примесей.

Точность и чувствительность анализа зависят от объекта и цели исследования. При испытании степени чистоты препарата используют методики, отличающиеся высокой чувствительностью, позволяющие устанавливать минимальное содержание примесей.

Фактор времени играет важную роль при выполнении постадийного контроля производства и при проведении экспресс-анализа в аптеке.

Мерой чувствительности реакций является предел обнаружения. Он означает наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. Термин «предел обнаружения» учрежден вместо понятия «открываемый минимум». Им пользуются также взамен термина «чувствительность». На предел обнаружения влияют такие факторы, как объем растворов реагирующих компонентов, концентрация реактивов, рН среды, температура, продолжительность опыта. Это следует учитывать при разработке методик качественного фармацевтического анализа.

Для установления чувствительности реакций все шире используют показатель поглощения (удельный или молярный), устанавливаемый спектрофотометрическим методом. В химическом анализе чувствительность устанавливают по величине предела обнаружения данной реакции.

Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа. Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральные методы, позволяющие определить 10^{-8} – $10^{-9}\%$ анализируемого вещества, а также полярографические и флуориметрические — 10^{-6} – $10^{-9}\%$. Чувствительность спектрофотометрических методов — 10^{-3} – $10^{-6}\%$, потенциометрических — $10^{-2}\%$.

Точность анализа включает одновременно два понятия — воспроизводимость и правильность полученных результатов: *воспроизводимость* характеризует рассеивание результатов анализа по сравнению со средним значением; *правильность* отражает разность между действительным и найденным содержанием вещества. Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности отвешивания или отмеривания, опытности аналитика и т. д. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения. Так, при вычислении результатов титриметрических определений наименее точная цифра — количество миллилитров титрата, израсходованного на титрование.

В современных бюретках в зависимости от класса их точности максимальная ошибка отмеривания около $\pm 0,02$ мл. Ошибка от натекания тоже равна $\pm 0,02$ мл. Если при указанной общей ошибке отмеривания и натекания $\pm 0,04$ мл на титрование расходуется 20 мл титрата, то относительная ошибка составит 0,2%. При уменьшении навески и количества миллилитров титрата точность соответствия уменьшается. Таким образом, титриметрическое определение можно выполнять с относительной погрешностью $\pm(0,2-0,3\%)$. Точность титримет-

рических определений можно повысить, если пользоваться микро-бюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается только при взятии навески.

Получение навески при выполнении анализа лекарственного вещества осуществляют с точностью до 0,2 мг. При взятии обычной для фармакопейного анализа навески препарата 0,5 г и точности взвешивания $\pm 0,2$ мг относительная ошибка будет равна 0,4%. При выполнении экспресс-анализа лекарственных форм такая точность не требуется, поэтому навеску берут с точностью $\pm (0,001-0,01$ г), т. е. с определенной относительной ошибкой 0,1–1%. Это можно отнести и к навеске для колориметрического анализа, точность которой $\pm 5\%$.

При выполнении количественного анализа любым физическим или физико-химическим методом могут быть допущены три вида ошибок: грубые (промахи), систематические (определенные) и случайные (неопределенные).

Грубые ошибки — результат просчета наблюдателя при выполнении какой-либо из операций определения или неправильно выполненных расчетов. Результаты с грубыми ошибками отбрасываются как недоброкачественные.

Систематические ошибки отражают правильность результатов анализа. Они искажают результаты измерений обычно в одну сторону (положительную или отрицательную) на некоторое постоянное значение. Причиной систематических ошибок в анализе могут быть, например, гигроскопичность препарата при отвешивании его навески, несовершенство измерительных и физико-химических приборов, недостаточная опытность аналитика и др. Систематическую ошибку можно частично устранить внесением поправок так, чтобы она была соизмерима с ошибкой прибора и не превышала случайной ошибки.

Случайные ошибки отражают воспроизводимость результатов анализа. Они называются неконтролируемыми переменными.

Среднее арифметическое случайных ошибок стремится к нулю при постановке большого числа опытов в одних и тех же условиях. Поэтому для расчета необходимо использовать не результаты единичных измерений, а средние из нескольких параллельных определений.

Правильность результатов определений выражают абсолютной и относительной ошибкой.

Абсолютная ошибка представляет собой разность между полученным результатом и истинным значением. Эта ошибка выражается в тех же единицах, что и определяемая величина (г, мл, %).

Относительная ошибка определения равна отношению абсолютной ошибки к истинному значению определяемой величины. Выражают относительную ошибку обычно в процентах (умножая полученную величину на 100). Относительные ошибки определений физико-химическими методами включают как точность выполнения подготовительных операций (взвешивания, отмеривания, растворения), так и точность выполнения измерений на приборе (инструментальная ошибка). Значения относительных ошибок находятся в зависимости от того, каким методом выполняется анализ и что собой представляет анализируемый объект — индивидуальное вещество или многокомпонентная смесь. Индивидуальные вещества можно определять при анализе спектрофотометрическим методом в ультрафиолетовых и видимых областях с относительной погрешностью $\pm(3-3,5\%)$, полярографией $\pm(2-3\%)$, потенциометрией $\pm(0,3-1\%)$.

При анализе многокомпонентных смесей относительная погрешность определения этими методами возрастает примерно в 2 раза. Сочетание хроматографии с другими методами, в частности использование хроматооптических и хроматоелектрохимических методов, позволяет выполнять анализ многокомпонентных смесей с относительной погрешностью $\pm(3-7\%)$.

Точность биологических методов намного ниже, чем химических и физико-химических. Относительная ошибка биологических определений достигает 20–30 и даже 50%. Для повышения точности введен статистический анализ результатов биологических испытаний.

В то же время относительная ошибка может быть уменьшена за счет увеличения числа параллельных измерений. Однако эти возможности имеют определенный предел. Уменьшать случайную ошибку измерений, увеличивая число опытов, целесообразно до тех пор, пока она не станет меньше систематической. Обычно в фармацевтическом анализе выполняют 3–6 параллельных измерений. При статистической обработке результатов определений с целью получения достоверных результатов выполняют не менее семи параллельных измерений.

Общие принципы испытаний подлинности лекарственных веществ. Испытание на подлинность — это подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества (лекарственной формы), осуществляемое на основе требований ГФ или другой НТД. Испытания выполняют физическими, химическими или физико-химическими методами. Непременное условие объективного испытания подлинности лекарственного вещества — идентификация тех ионов и функциональных групп, входящих в структуру молекул, которые обу-

словливают фармакологическую активность. С помощью физических и химических констант (удельного вращения, рН среды, показателя преломления, УФ- и ИК-спектра) подтверждают и другие свойства молекул, оказывающие фармакологическое влияние. Применяемые в фармацевтическом анализе химические реакции сопровождаются образованием окрашенных соединений, выделением газообразных или нерастворимых в воде соединений. Последние можно идентифицировать по температуре плавления.

Физические методы установления подлинности. Они основаны на выявлении физических свойств путем измерений физических констант лекарственных веществ. Подлинность подтверждают: агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ); окраска, запах, форма кристаллов или аморфность вещества; гигроскопичность или степень выветриваемости на воздухе; устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха; летучесть, подвижность, воспламеняемость. При этом более объективным является установление различных физических констант: температуры плавления (разложения), температуры затвердевания или кипения, плотности, вязкости, растворимости в воде, кислотах, щелочах, органических растворителях (эфире, хлороформе, ацетоне, бензоле, этиловом и метиловом спиртах, маслах и др.).

Температура плавления является постоянной величиной для индивидуального вещества. Присутствие примесей изменяет эту константу (чаще снижает), что позволяет судить о степени чистоты. Подтвердить индивидуальность исследуемого вещества можно пробой смешанного плавления, так как смесь двух веществ, имеющих одинаковые температуры плавления, плавится при одной температуре. Для установления температуры плавления рекомендуется капиллярный метод, при этом подразумевается интервал температур, при котором происходит процесс плавления препарата, от появления первых капель жидкости до полного перехода вещества в жидкое состояние. Интервал температур плавления между началом и окончанием плавления не должен превышать 2°C. Если он выше, то в частной статье должно быть указано, на какую величину. Если переход вещества из твердого состояния в жидкое нечеткий, то вместо интервала температуры плавления устанавливают температуру, при которой происходит только начало или окончание плавления.

Под температурой затвердевания понимают наиболее высокую, остающуюся в течение короткого времени постоянной температуру, при которой происходит переход вещества из жидкого состояния в твердое.

Температура кипения, или, точнее, температурные пределы перегонки, — это интервал между начальной и конечной температурой кипения при нормальном давлении 760 мм рт. ст. Температура, при которой в приемник перегнались первые 5 капель жидкости, называют начальной температурой кипения, а температуру, при которой перешло в приемник 95% жидкости, — конечной температурой кипения. При установлении плотности берут массу вещества определенного объема и устанавливают ее с помощью пикнометра или ареометра, строго соблюдая температурный режим. Обычно это достигается термостатированием пикнометра при 20°C. Определенные интервалы значений плотности подтверждают подлинность этилового спирта, глицерина, масла вазелинового, вазелина, парафина твердого, галогенопроизводных углеводородов (хлор-этила, фторотана, хлороформа), раствора формальдегида, эфира для наркоза, амилнитрита и др. В ГФ рекомендуется устанавливать содержание этилового спирта в его препаратах 95, 90, 70 и 40%-ной плотности, а в лекарственных формах либо дистилляцией с последующим установлением плотности, либо по температуре кипения водно-спиртовых растворов (в том числе настоек). Дистилляцию осуществляют кипячением определенных количеств спирто-водных смесей (настоек) в колбах, герметически соединенных с приемником. Последний представляет собой мерную колбу вместимостью 50 мл. Собирают 48 мл отгона, доводят его температуру до 20°C и добавляют водой до метки, после чего устанавливают плотность отгона пикнометром.

Вязкость (внутреннее трение) подтверждает подлинность жидких лекарственных средств. Различают динамическую (абсолютную), кинематическую, относительную, удельную, приведенную и характеристическую вязкости. Каждая из них имеет свои единицы измерения. Например, для оценки качества жидких препаратов, имеющих вязкую консистенцию (глицерина, вазелина, масел) обычно определяют относительную вязкость. Она представляет собой отношение вязкости исследуемой жидкости к вязкости воды, принятой за единицу. Для измерения кинематической вязкости используют различные модификации вискозиметров типа Оствальда и Уббелоди. Эту вязкость выражают в $\text{м}^2 \cdot \text{с}^{-1}$. Зная плотность исследуемой жидкости, можно затем вычислить динамическую вязкость, которую выражают в $\text{Па} \cdot \text{с}$. Динамическую вязкость можно также установить с помощью ротационных вискозиметров различной модификации типа «Полимер РПЭ-1» или микроареометров серии ВИР. Имеются и другие приборы. Все они должны термостатироваться.

Условные обозначения растворимости

Условный термин	Количество растворителя, необходимое для растворения 1 г препарата, мл
Очень легко растворим	Не более 1
Легко растворим	От 1 до 10
Растворим	От 10 до 30
Умеренно растворим	От 30 до 100
Мало растворим	От 100 до 1000
Очень мало растворим	От 1000 до 10 000
Практически нерастворим	Более 10 000

Растворимость может служить ориентировочной характеристикой испытуемого препарата. Наряду с температурой плавления растворимость веществ при постоянных температуре и давлении является одним из параметров, по которому устанавливают подлинность и чистоту практически всех лекарственных веществ. В ГФ приняты условные термины, обозначающие растворимость (табл. 2).

Определение растворимости основано на том, что навеску предварительно растертого (в необходимых случаях) препарата вносят в отмеренный объем растворителя и непрерывно перемешивают в течение 10 мин при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Растворившимся считается препарат, в растворе которого в проходящем свете не видно частиц вещества. Если для растворения препарата требуется более 10 мин, то его относят к числу медленно растворимых. В этом случае смесь с растворителем нагревают на водяной бане до 30°C и наблюдают полноту растворения после охлаждения до 20°C и энергично встряхивают в течение 1–2 мин. Показатели растворимости в различных растворителях указываются в частных статьях, в которых оговариваются случаи, когда растворимость подтверждает степень чистоты лекарственного вещества.

Имеется метод фазовой растворимости, который дает возможность осуществить количественную оценку степени чистоты лекарственного вещества путем точных измерений значений растворимости. Метод основан на правиле фаз Гибса, которое устанавливает зависимость между числом фаз и числом компонентов в условиях равновесия. Суть установления фазовой растворимости заключается в последовательном прибавлении увеличивающейся массы препарата к постоянному объему растворителя. Для достижения состояния равновесия смесь длительно встряхивают при постоянной температуре, а затем с помо-

цию диаграмм определяют, является ли испытуемый препарат индивидуальным веществом или смесью. Этот метод можно использовать для качественного и количественного анализов, а также для изучения стабильности и получения очищенных образцов препарата (до степени чистоты 99,5%). Одно из важных достоинств метода — возможность отличать оптические изомеры и полиморфные варианты лекарственных веществ. Метод применим ко всем видам соединений, которые образуют истинные растворы.

Химические методы установления подлинности. Идентификация неорганических лекарственных веществ — это установление их подлинности, основанное на обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав их молекул.

Реакции осаждения анионов и катионов используют для обнаружения наибольшего числа катионов и анионов, входящих в состав молекул вещества. Образующиеся нерастворимые в воде вещества могут быть охарактеризованы по окраске, растворимости (в кислотах, щелочах, органических растворителях), способности образовывать растворимые в избытке реактивов комплексные соединения и т. д.

Реакции осаждения используют для идентификации ионов натрия (с цинкуранилацитатом) и ионов калия (с винной кислотой). Ион калия можно также обнаружить, используя в качестве реактива тетрафенилборат натрия. В нейтральной и щелочной среде он образует белый осадок тетрафенилбората калия. Процесс происходит количественно, в том числе в присутствии ионов натрия, лития, ряда анионов. Ион аммония, органические аммониевые основания (включая алкалоиды) образуют осадки в тех же условиях. Соли натрия, растворимые в воде, образуют белый кристаллический осадок с раствором карбоната натрия, а с раствором фосфата натрия — желеобразный осадок фосфата лития. Ион кальция обнаруживают по образованию белого осадка с раствором оксалата аммония. В свою очередь, ион кальция применяют как реактив на обнаружение цитрат-ионов.

По образованию окрашенных или белых осадков сульфидов испытывают подлинность препаратов ртути (черный), цинка (белый), висмута (коричнево-черный), мышьяка (ярко-желтый). Из растворов солей висмута в серной кислоте после добавления йодида выпадает черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием раствора желто-оранжевого цвета. После добавления к образовавшемуся комплексу нескольких объемов воды и нагревания вновь образуется осадок оранжевого цвета.

Реакциями осаждения гидроксидом аммония подтверждают подлинность катионов цинка, меди, серебра. Полученные белые осадки

гидроксидов растворяют в избытке раствора аммиака вследствие образования водорастворимых комплексных солей. Подобный метод применяют для идентификации солей ртути, растворы которых с эквивалентным количеством калия йодида образуют красный осадок диiodида ртути. Последний в избытке калия йодида превращается в бесцветный раствор комплексной соли. Растворимые соли ртути с раствором натрия гидроксида образуют желтый осадок гидроксида ртути.

Гексацианоферрат калия — реактив на ион железа (синий осадок) и на ион цинка (белый осадок).

Некоторые реакции осаждения применяют для испытания подлинности обоих реагирующих ионов. Так, ион калия используют как реактив на тартрат-ион, а взаимодействие иона бария с сульфат-ионом — для идентификации как катиона, так и аниона. Сульфат бария практически нерастворим в воде, растворах кислот и щелочей. Аналогичную реакцию осаждения с растворами солей бария дают сульфиты. Однако образующийся белый осадок сульфита бария, в отличие от его сульфата, растворяется в разведенной соляной кислоте. Сульфат-ионы можно также обнаружить с помощью раствора ацетата свинца (белый осадок сульфата свинца). Осадок растворим в концентрированной серной кислоте и растворах едких щелочей (гидроксидов).

Хлориды, бромиды, йодиды обнаруживают, используя в качестве реактива раствор нитрата серебра, а ион серебра — по реакции с хлоридами. При испытании бромидов (гидробромидов) и хлоридов (гидрохлоридов) — нерастворимых и малорастворимых оснований — сначала взбалтывают их с раствором аммиака и фильтруют. Затем фильтрат подкисляют азотной кислотой и выполняют реакцию с раствором нитрата серебра.

Растворы карбонатов при добавлении насыщенного раствора сульфата магния образуют белый осадок. Гидрокарбонаты дают эту реакцию только после кипячения смеси.

Растворы фосфатов, имеющие рН около 7,0, с раствором нитрата серебра образуют желтый осадок. Фосфаты, растворенные в разведенной азотной кислоте, с раствором молибдата аммония образуют желтый кристаллический осадок фосфор-молибдата аммония. Реакцию образования белого осадка фосфата магния-аммония используют для обнаружения катиона магния и фосфат-ионов. Подобную реакцию образования осадка арсената магния-аммония используют для обнаружения арсената йода. В качестве реактива на арсенит- и арсенат-ионы

используют раствор ионного серебра (образуется соответственно желтый или шоколадного цвета осадок).

Тиосульфат-ион в этих условиях дает белый осадок, который затем желтеет, бурет и становится черным.

Окислительно-восстановительные реакции. Реакции восстановления металлов из оксидов или солей используют для испытания подлинности препаратов серебра, меди.

Окислительные свойства галогенов (хлора) используют для идентификации бромидов и йодидов и, наоборот, для обнаружения свободного хлора. Выделившийся бром окрашивает хлороформный слой в оранжевый цвет, а йод — в фиолетовый. Для йода специфична реакция с крахмалом (синий цвет).

Соли ионов железа образуют с тиоцианатом аммония окрашенное в красный цвет комплексное соединение — тиоцианат железа, состав которого в зависимости от концентрации реагирующих компонентов колеблется от $[\text{Fe}(\text{NCS})]^{2+}$ до $[\text{Fe}(\text{NCS})_6]^{3-}$.

Реакция окисления дифениламина лежит в основе испытаний подлинности нитратов и нитритов. Дифениламин восстанавливает нитраты (нитриты), окисляясь до дифенилбензидина, а затем до хиноидного соединения (синий цвет). Нитраты, в отличие от нитритов, не обесцвечивают раствор перманганата калия в разведенной серной кислоте.

Обнаружить нитраты можно с помощью нитробензола в присутствии концентрированной серной кислоты. Смесь охлаждают во льду, перемешивают, добавляют воду и раствор гидроксида натрия. После добавления ацетона, встряхивания и разделения слоев в верхней фазе появляется фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием псевдонитроокислот в щелочной среде.

Йодиды при нагревании с концентрированной серной кислотой выделяют фиолетовые пары йода. Перманганат-ион обесцвечивается от действия восстановителей (лактатов, пероксида водорода, сульфата железа (II)).

Реакции нейтрализации и разложения анионов. Карбонаты и гидрокарбонаты под действием минеральных кислот образуют газообразный гидроксид углерода.

Соли аммония под действием едких щелочей (гидроксидов) выделяют аммиак, который обнаруживают по запаху или по изменению окраски лакмусовой бумаги.

Сульфаты под действием минеральных кислот разлагаются на воду и диоксид серы, имеющий характерный резкий запах.

Нитриты под действием кислот выделяют оксиды азота (диоксид азота имеет красно-бурую окраску).

Тиосульфат-ион под действием разбавленной соляной кислоты выделяет диоксид серы и мелкодисперсный желтый осадок (сера).

Изменение окраски бесцветного пламени. Соли натрия при внесении в бесцветное пламя горелки окрашивают его в желтый цвет, калия — в фиолетовый, кальция — в кирпично-красный, лития — в карминно-красный. Препараты бора (растворенные в этиловом спирте) горят пламенем, окаймленным зеленым ободком. Эти испытания позволяют обнаруживать указанные элементы в неорганических и элементоорганических лекарственных веществах.

Изменения, происходящие при нагревании и прокаливании препаратов. Йод кристаллический, препараты мышьяка и ртути возгораются и сублимируются (испытания выполнять под тягой!), цинка оксид при прокаливании желтеет. Висмута нитрат основной разлагается с образованием желтого остатка (оксид висмута) и желто-бурых паров (диоксид азота).

Идентификация элементоорганических лекарственных веществ. Элементный анализ используют для испытания веществ, содержащих в молекуле атомы серы, фосфора, галогенов, мышьяка, висмута, ртути и др. Поскольку атомы этих элементов в данных лекарственных веществах не ионизированы, необходимым условием испытания их подлинности является предварительная минерализация. В результате происходит разрушение органической части молекулы (превращение углерода, водорода и кислорода в диоксид углерода и воду), а атомы серы, фосфора, галогенов, мышьяка, висмута, ртути образуют соответствующие ионы. Последние затем идентифицируют с помощью рассмотренных осадочных реакций на неорганические ионы.

Для обнаружения серы используют две реакции: одна основана на восстановлении серы до сульфид-иона, другая — на окислении до сульфат-иона. Процесс восстановления тиоэфирной и тиокетонной серы из препаратов (норсульфазол, фталозол, этазол, тиофосфамид, тиамин и др.) осуществляют нагреванием с 10% раствором гидроксида натрия. Образовавшийся сульфид затем обнаруживают реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание), с помощью солей свинца (черное окрашивание) или по выделению сероводорода после добавления кислоты. Этим способом обнаруживают тиоэфирные и тиокетонные связи серы в растительных объектах, аминокислотах, белковых веществах и эфирных маслах.

Серу, содержащуюся в молекулах производных сульфокислот, сульфаниламидных препаратов, метансульфат-ионе, можно обнару-

жить озолением, окислением (концентрированной азотной кислотой) или сплавлением со смесью нитрата и карбоната калия. Происходит образование сульфат-иона, который обнаруживают реакцией с растворимыми солями бария. Способ, основанный на разрушении органической части молекулы путем спекания, можно использовать и для обнаружения хлора, например в галогенопроизводных алкилуреидов сульфакислот (хлорпропамид). Образовавшиеся сульфат-хлорид-ионы открывают обычными аналитическими реакциями. Аналогичный способ используют для обнаружения кобальта (в цианкобаламине) после спекания с гидросульфитом калия.

Галогены в элементоорганических соединениях можно обнаружить, используя восстановительную минерализацию. Процесс восстановления может быть выполнен как в кислой, так и в щелочной среде с использованием восстановителя цинковой пыли.

Элементный качественный анализ йодсодержащих органических лекарственных веществ производных алифатического, ароматического и гетероциклического рядов осуществляют двумя путями. Либо нагревают йод-производное в пробирке на пламени горелки, либо воздействуют концентрированной серной кислотой. И в том, и в другом случаях органическая часть молекулы разрушается, а образование молекулярного йода наблюдают по выделению фиолетовых паров или по окраске в фиолетовый цвет хлороформного извлечения (йодоформ). Иногда (тиредин) органическую часть молекулы разрушают спеканием со смесью нитрата калия и карбоната натрия. Образовавшийся йодид-ион обнаруживают действием активного хлора, а выделившийся йод извлекают хлороформом (красно-фиолетовое окрашивание).

Фтор и хлор открывают обычными аналитическими реакциями после разрушения органической части молекулы расплавленным металлическим натрием (фторотан). Образовавшиеся фторид-ионы затем обнаруживают по исчезновению красного окрашивания раствора тиоцианата железа (III), а хлорид-ионы — реакцией с раствором нитрата серебра.

Для обнаружения органически связанного фосфора используют методику окисления фосфат-иона. Из окислителей используют смесь концентрированных серной и азотной кислот. Фосфат-ион обнаруживают реакцией осаждения в виде фосфата магния-аммония (белый осадок) или в азотнокислой среде реакцией с молибдатом аммония (желтый осадок).

Способы минерализации висмут-, мышьяк- и ртутьсодержащих элементоорганических веществ можно разделить на три группы:

озоление (сжигание и прокаливание), минерализация в присутствии окислителей и минерализация в присутствии восстановителей.

Способ озоления пригоден только для соединений висмута, так как мышьяк- и ртутьсодержащие соединения при этом возгоняются.

Минерализацию в присутствии окислителей осуществляют смесью концентрированных серной и азотной кислот, а также концентрированной серной кислотой в присутствии пероксида водорода или перманганата калия. Оба эти способа пригодны для качественного и количественного анализа органических соединений мышьяка и ртути.

Минерализацию в присутствии восстановителей выполняют, используя смесь концентрированной серной кислоты с сульфитом калия. Такой способ применим для анализа мышьяксодержащих элементорганических лекарственных веществ.

Качественный анализ ртутьсодержащих лекарственных веществ основан на предварительном превращении в ионогенное состояние ртути нагреванием в растворе соляной кислоты. Затем открывают ион ртути, используя в качестве реактива раствор йодида калия.

Идентификация подлинности органических лекарственных веществ. Химические реакции, применяемые для установления подлинности органических лекарственных веществ, можно разделить на три основные группы:

- 1) общие химические реакции органических соединений;
- 2) реакции образования солей комплексных соединений;
- 3) реакции, используемые для идентификации органических оснований и их солей.

Эти группы реакций основаны на использовании функционального анализа. Функциональной группой называют реакционноспособный атом, группу атомов или реакционный центр в молекуле органического соединения. Поскольку те или иные функциональные группы обуславливают фармакологическую активность вещества, функциональный анализ позволяет дать объективную оценку его подлинности, которую подтверждают с помощью реакций на ту или иную функциональную группу. При этом происходит образование растворимого или нерастворимого в воде продукта реакции, а использование цветореагентов дает окрашенные соединения. В качестве реактивов применяют как неорганические ионы и комплексные соединения, так и органические вещества различной химической структуры. Наиболее просты по выполнению цветные реакции, выполняемые при участии ионов и органических реагентов в водной среде. Их используют для испытания подлинности, а также в фотометрическом и спектрофотометрическом анализах.

При взаимодействии ряда неорганических солей, комплексных соединений, органических реагентов с органическими лекарственными веществами образуются белые или окрашенные осадки. Реакции осаждения позволяют установить подлинность препарата. Нередко внешний эффект реакции (окраска, растворимость, кристаллическая форма), а также температура плавления, растворимость, кристаллизация и другие константы позволяют идентифицировать лекарственное вещество и дифференцировать его от других препаратов данной химической группы. Кроме того, реакции осаждения, сопровождающиеся образованием труднорастворимых осадков постоянного химического состава, могут быть применены в количественном анализе. На основе таких реакций разработаны многочисленные методики анализа, в которых использованы гравиметрические, турбидиметрические, полярографические, экстракционно-фотометрические, амперометрические и другие методы анализа.

Общие химические реакции органических соединений. Для фармацевтического анализа применимы те же три типа химических реакций, которые используют для синтеза: реакции замещения (нитрование, галогенирование, конденсация карбонильных соединений); реакции превращения заместителей (диазотирование и азосочетание, ацилирование, этерификация); реакции окисления-восстановления. В фармацевтическом анализе применяют такие химические процессы, основанные на реакциях элиминирования или гидролиза, как десульфирование, дегалогенирование, гидролиз сложных эфиров и ацилированных производных, разложение третичных анионов, аминокислотных производных и продуктов конденсации.

Реакция нитрования и нитрозирования. Нитрование ароматического ядра применяют для идентификации ряда препаратов (фенобарбитала, фенацетина, дикаина). Появляющееся характерное (желтое) окрашивание обусловлено образованием моно-, ди- и тринитропроизводных. Фенолы при этом образуют окрашенную в желтый цвет ациформу нитрофенола. Подобные продукты реакции дают в этих условиях некоторые вторичные ароматические амины, например дикаин, который образует калиевую соль о-хиноидного соединения, окрашенную в кроваво-красный цвет.

Ряд лекарственных веществ, содержащих в молекуле нитрогруппу (левомецетин, производные нитрофурина) или продукты нитрования (производные пропанового ряда, дикаин), под действием едких щелочей (гидроксидов) образуют окрашенные ацисоли.

Процесс нитрования с образованием тринитросоединений троповой или дифенилуксусной кислот, являющихся продуктами кислот-

ного гидролиза сложных эфиров производных тропина, лежит в основе реакции Витали–Морена. В результате реакции под действием гидроксида калия образуется окрашенное в фиолетовый цвет соединение хиноидной структуры. Образование окрашенных продуктов из нитросоединений под действием раствора гидроксида натрия используют для идентификации производных нитрофурана. Предполагают, что окраска обусловлена расщеплением фуранового цикла.

Нитрозирование ряда гетероциклических веществ с подвижным атомом водорода в молекуле (антипирина, бутадиона и др.) приводит к образованию окрашенных нитрозосоединений, которые можно использовать для идентификации. Окрашенные продукты реакции при этом дают производные барбитуровой кислоты, содержащей иминную группу. Гидразины (апрессин) и пиперазины образуют с азотистой кислотой нитрозосоединения со стабильной температурой плавления. Реакция нитроирования вторичных аминов в ряде случаев (резерпин) сопровождается флуоресценцией. Нитрозирование с последующим окислением до индофенола используют для идентификации производных фенолов. Индофенол — вещество интенсивно-синего цвета.

Ароматические амины (анестезин, новокаин, аминокрихин) при окислении превращаются в орто- или пара-хинонимины. Последние, вступая в реакцию конденсации с ароматическими аминами, образуют индофенол.

С образованием индофенольных красителей связано взаимодействие с фенолами и их производными таких реактивов, как 4-аминоантипирин, диметил- и диэтил-н-фенилендиамин. Окрашенные продукты образуются в присутствии окислителей. Реакции отличаются высокой чувствительностью. Можно идентифицировать и вещества, содержащие в молекуле активную метиленовую группу. При использовании первого реактива в щелочной среде возникает красное окрашивание, а второго — синее или фиолетово-синее. Положительные результаты дают осарсол, хинозол, мезатон и др. Указанные реактивы с аммиачным раствором бутадиона в присутствии окислителей образуют белые осадки.

К реакциям, основанным на образовании индофенолов, следует отнести так называемую фенолгипохлоритную реакцию, которую использовали еще в XIX в. для обнаружения аммиака и других азотсодержащих соединений после их минерализации. Позже было установлено, что окрашенные соединения при определенных условиях дают также мочевины, ацетамиды, некоторые барбитураты. При использовании в качестве реактивов 1%-ного раствора гипохлорита натрия, 5%-ного водного раствора фенола и 0,1 М раствора соляной кислоты окрашен-

ные соединения образуют ряд производных пурина (кофеин, теобромин, теofilлин, дипрофиллин). Цвет и интенсивность окраски зависят от условий выполнения реакции. Установлено, что в образовании индофенольных красителей участвуют два атома азота пуринового цикла после расщепления имидазольного кольца.

Реакции diaзотирования и азосочетания. Некоторые аминопроизводные гетероциклического ряда (этакридина лактат) образуют окрашенные diaзосоединения. Diaзотирование и последующее азосочетание широко используют как для качественного анализа лекарственных препаратов, производных первичных ароматических аминов (анилина, сульфаниламидов, производных *n*-аминобензойной кислоты и др.), так и для идентификации фенолов. Для анализа фенолов используют diaзореактив, представляющий собой соль diaзония. Азосочетание с фенолами и нафтолами наиболее благоприятно происходит в слабощелочной среде, а с аминами — в слабокислой.

Реакции diaзотирования и азосочетания используют также для идентификации сложных эфиров, фенолов, ароматических ацилированных аминов и нитропроизводных.

Реакции галогенирования и дегалогенирования. Их широко применяют для количественного анализа непредельных соединений, спиртов, фенолов, ароматических аминов, галогенопроизводных и других лекарственных веществ. Галогенирование происходит по типу реакций присоединения и замещения. Например, обнаружение непредельных соединений основано на реакциях присоединения брома (последний при этом обесцвечивается). Способ непригоден, если одновременно происходит реакция окисления или замещения (например, в присутствии фенолов, енолов, аминов). К методам галогенирования, протекающим по типу реакции замещения, может быть отнесена йодоформная проба, применяемая для идентификации этилового спирта и соединений, содержащих этоксильную группу (анестезин). Образующийся йодоформ выпадает в виде желтого осадка, имеющего характерный запах.

Для фармацевтического анализа широко применяют реакции бромирования или йодирования производных фенолов или ароматических аминов. Они протекают по типу реакций электрофильного замещения. Наличие в молекулах этих соединений заместителей первого ряда (окси- и аминогрупп) обуславливает количественно происходящий процесс бромирования с образованием белого осадка трибромфенола или триброманилина. Аналогично происходит процесс йодирования указанных производных. Если аминогруппа или фенольный гидроксил ацилированы, то предварительно проводят процесс гидро-

лиза (в кислой или щелочной среде). Если у фенола или анилина в орто- или пара-положении находятся радикалы, то образуются моно- или дигалогенопроизводные.

В реакции галогенирования вступают не только ароматические, но и гетероциклические соединения, содержащие фенольный гидроксил, в том числе витамины, антибиотики.

Процесс, обратный галогенированию, — дегалогенирование — используют для анализа хлор-, бром- и йодпроизводных органических лекарственных препаратов. Галогены в органической молекуле связаны не ионогенной, а ковалентной связью. В зависимости от прочности этой связи применяют различные способы дегалогенирования, например отщепление галогена под действием раствора нитрата серебра. Дехлорирование можно проводить нагреванием препарата (хлорэтил, хлороформ) в спиртовом растворе едкой щелочи или водноспиртовой среде с раствором нитрата серебра. Этот способ лежит в основе определения органически связанного хлора в молекуле производных бис-(β-хлорэтил)-амин. Происходит процесс дехлорирования (обратный синтез) с образованием хлорид-иона. Последний сразу же осаждается ионом серебра. В отличие от элементного анализа, органическая часть молекулы при этом не разрушается. Если ковалентная связь более прочна, то хлорид-ион образуется только после предварительного нагревания препарата с раствором гидроксида натрия.

Таким же образом анализируются бромсодержащие органические вещества (бромизовал). Образовавшийся при кипячении в растворе щелочи ион брома окисляют хлорамином до свободного брома, который окрашивает слой хлороформа в желто-бурый цвет.

Реакции десульфирования. Используют для анализа производных *n*-метан-сульфата натрия и производных сульфоната натрия. Производные *n*-метан-сульфата натрия (стрептоцид растворимый, анальгин) при нагревании в присутствии минеральных кислот разлагаются с образованием диоксида серы и формальдегида, которые выявляют по характерному запаху. Сульфонаты (викасол) в этих условиях образуют диоксид серы.

Реакции конденсации карбонильных соединений. Используют для идентификации лекарственных веществ, содержащих в молекуле аминогруппу, альдегидную и кетогруппу. При взаимодействии альдегидов с первичными аминами в кислой среде происходит конденсация с образованием оснований Шиффа. Эти соединения обычно имеют желтую, красную или оранжевую окраску. Реакцию используют для обнаружения сульфаниламидов и других первичных ароматических аминов, применяя в качестве реактивов 4-диметиламинобензальде-

гид, коричный и другие альдегиды. Реакция образования окрашенных оснований Шиффа лежит в основе лигниновой пробы на первичные ароматические амины.

Для выявления кетопроизводных используют реакции образования гидразонов и реакции получения кетоксимов. Кетоны, вступая в реакции конденсации с различными гидразинами (фенилгидразин; 2,4-динитрофенилгидразин), образуют гидразоны, а взаимодействуя с гидроксиламином — кетоксимы. И те и другие представляют собой бесцветные или слегка окрашенные устойчивые соединения, не растворимые в воде, со стабильной температурой плавления. Это позволяет использовать их для установления подлинности таких кетонов, как камфора, бромкамфора, а также стероидных соединений, содержащих в молекуле кетогруппу.

В фармацевтическом анализе используют также процесс, обратный конденсации, в результате которого образуются альдегиды и кетоны. Последние затем обнаруживают по характерному запаху или с помощью цветных реакций (фтивазид и др.).

Реакции окислительной конденсации. Процесс окислительного расщепления и образования азометинового красителя лежит в основе нингидриновой реакции. При нагревании с нингидрином (трикетогидринденгидрат) растворов аминокислот, иминокислот, пептонов, полипептидов, первичных и вторичных алифатических аминов возникает окрашивание. Наиболее широко эту реакцию используют для идентификации и фотоколориметрического определения α - и β -аминокислот, в присутствии которых появляется темно-синяя окраска, обусловленная образованием замещенной соли дикетогидриндилендикетогидрамина — продукта конденсации избытка нингидрина и восстановленного нингидрина с аммиаком, выделившимся при окислении испытуемой аминокислоты. Следует отметить, что появляющаяся окраска присуща не одному соединению, а нескольким окрашенным веществам в зависимости от химической структуры исходной аминокислоты. Однако во всех случаях образуется фиолетового цвета бис-1,3-дикетоинденил. С помощью нингидриновой реакции определяют глутаминовую, аминокaproновую аминокислоты, фенилбут, аминалон, метионин, сарколизин, дийодтирозин и др.

Кроме аминокислот и их производных, нингидрин в слабощелочной среде образует окрашенные, как и в случае алифатических аминокислот, сине-фиолетовые продукты реакции с метазоном и эфедрином. Положительную реакцию в этих условиях дают также рибофлавин (зеленое окрашивание), изониазид (нестойкое красное), эуфиллин (красно-фиолетовое).

Похожа по химизму с нингидриновой реакцией мурексидная проба, основанная на окислении молекулы пурина с образованием метилированных производных аллоксантина. Последующее воздействие раствором аммиака приводит к образованию аммонийной соли метилированного производного пурпуровой кислоты, окрашенного в пурпурно-красный цвет. Мурексидную пробу используют для испытания подлинности производных пурина (кофеин, теобромин, теофиллин и др.).

Альдегиды, спирты, органические кислоты, ангидриды кислот, барбитураты образуют окрашенные продукты конденсации с фенолами. Процесс конденсации лежит в основе цветной реакции формальдегида с салициловой и хромотроповой кислотами.

В этих цветных реакциях последовательно происходят процессы конденсации, а затем окисления с образованием окрашенных соединений парахиноидной структуры (ауриновый краситель). Концентрированная серная кислота оказывает дегидратирующее действие в реакции конденсации и, кроме того, является окислителем при образовании хиноидного соединения. Эту цветную реакцию применяют для обнаружения формальдегида, выделяющегося при окислении метилового спирта, а также при гидролизе некоторых лекарственных веществ (никотин, метазид, гексамидин и др.).

К этому же типу можно отнести реакцию резорцина с фталевым ангидридом, сопровождающуюся образованием флуоресцеина. Реакция образования ауринового красителя лежит в основе взаимодействия гексаметилентетрамина с фенолами в присутствии концентрированной серной кислоты. Этот реактив образует окрашенные соединения и с ментолом, терпингидратом, промедолом (красное), а также с производными бензиловой кислоты — амизилом, бензацином, метацином (сине-зеленое) и этакридином (зеленое). Вместе с тем производные дифенилуксусной и дифенилпропионовой кислот (апрофен, спазмолитин) в этих условиях не дают положительной реакции.

Ряд лекарственных веществ, содержащих в молекуле фенильный радикал (промедол, фенobarбитал), подвергается формальдегидом и концентрированной серной кислотой окислительной конденсации. При осторожном наливаании на раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте раствора препарата на границе слоев появляется кольцо красного цвета (проба Ле Розена).

Ароматические альдегиды образуют окрашенные продукты с соединениями, содержащими в молекуле активную метиленовую группу (камфора).

С помощью ванилина можно обнаружить наличие индольного цикла в молекуле (стрихнин, резерпин).

Реакции этерификации, ацилирования и гидролиза. Для выявления веществ, содержащих в молекуле спиртовой (фенольный) гидроксил или карбоксильную группу, используют реакцию этерификации, а для идентификации сложных эфиров — обратный процесс — гидролиз (омыление). Этерификация протекает в присутствии дегидратирующих веществ (концентрированная серная кислота), а гидролиз — в кислой или щелочной среде. Аналогичный процесс лежит в основе идентификации простых эфиров. Применение в анализе находит и реакция ацилирования (особенно ацетилирования) аминопроизводных и обратный процесс — гидролиз ацильных производных. Образовавшиеся в результате этих реакций сложные эфиры, ацильные производные и продукты гидролиза могут иметь характерный запах, стабильную температуру плавления или другие константы, подтверждающие подлинность лекарственного вещества. Реакции этерификации, которые сопровождаются образованием этилацетата, имеющего характерный запах, применяют, например, для идентификации производных этилового спирта или уксусной кислоты (калия ацетат).

Чаще для испытания подлинности используют процесс гидролиза эфиров и ацильных производных (парацетамол, фенацетин и др.). Концентрированную серную кислоту применяют для гидролиза простых эфиров (кодеин, хинин, котарнина хлорид). Гидролиз простых арилалкифатических эфиров (димедрол) основан на дезалкилировании при нагревании в присутствии минеральных кислот.

Для идентификации сложных эфиров салициловой кислоты (ацетилсалициловой кислоты, метилсалицилата, фенолсалицилата) проводят гидролиз и в кислой, и в щелочной средах. Образовавшиеся продукты гидролиза идентифицируют с помощью цветных реакций, органолептически (по запаху) или по температуре плавления. Сложные эфиры арилалкифатических кислот определяют путем щелочного гидролиза с последующим установлением температуры плавления выделенных кислот. Сложные эфиры азотной кислоты (нитроглицерин, эринит) образуют при гидролизе нитраты, которые затем и обнаруживают, используя в качестве реактива дифениламин. Иногда для выявления сложных эфиров их вначале подвергают гидролизу, а затем проводят этерификацию образовавшейся органической кислоты спиртом (амилнитрит, кислота ацетилсалициловая) или, наоборот, выделившегося спирта кислотой (мепротан). Возможен также вариант, когда полученные при гидролизе двойного эфира (кокаин) спирт

и кислота взаимодействуют между собой с образованием сложного эфира. Его обнаруживают по характерному запаху или температуре плавления.

Для веществ, содержащих в молекуле сложноэфирную, лактонную или лактамную группы, общим способом испытаний является гидроксамовая реакция. Если процесс гидролиза сложных эфиров выполнять в щелочной среде в присутствии гидроксилamina, то образуются гидроксамовые кислоты, которые взаимодействуют с солями металлов, ионов железа (III) и в зависимости от pH среды образуют различные по составу и окраске продукты реакции (красно-бурая, вишнево-красная, красно-фиолетовая). Особенно часто эту реакцию применяют для идентификации сложных эфиров (салициловой кислоты — фенолсалицилат, метилсалицилат, *п*-аминобензойной кислоты, алифатических и других кислот), содержащих сложную эфирную группу, алкалоидов (атропин, кокаин), стероидных гормонов (кортизона ацетат, тестостерона пропионат и др.), высших жирных кислот, коллагенов, пептидных связей в белках. Дают эту реакцию также амиды (бромизовал, фенацетин, парацетамол, нитразепам) и имиды (барбитураты, бемеград, фенсукцинимид).

С гидроксиланом легко реагируют сложные эфиры, значительно медленнее в сильнощелочной среде и при повышенной температуре — амиды и имиды. Также в щелочной среде вступают в эту реакцию лактоны (пилокарпин и сердечные гликозиды с лактоновым циклом). Для образования окрашенных комплексов наряду с солями железа (III) используют соли меди (II), реже другие катионы металлов. Синтетические и природные пенициллины, содержащие β -лактamный цикл, образуют гидроксамат меди при pH 7,0, цефалоспорины при pH 6,0 в присутствии никеля. Образование устойчивых красно-фиолетовых комплексов гидроксамовых кислот с солями железа (III) в кислой среде (pH 1,5–3,0) с максимумом поглощения в области 470–540 нм использовано для фотометрического определения большинства указанных лекарственных веществ. При выборе условий выполнения анализа важное значение имеют не только химическая структура препарата, но и природа растворителя, pH среды, температура.

Реакция разложения аминов и аминопроизводных. Некоторые соли четвертичных аммониевых оснований при нагревании до плавления выделяют триметиламин, другие (ацетилхолин-хлорид) разлагаются с его выделением под действием щелочей. Амиды ароматических, гетероциклических кислот при нагревании в растворах едких щелочей (гидроксидов) разлагаются с образованием аммиака или соответствующего алкил- или диалкиламина, которые регистрируют по ха-

рактерному запаху. Этот процесс лежит в основе испытаний подлинности амида салициловой, диэтиламида никотиновой и других кислот. Производные уретана под действием щелочей образуют спирт, аммиак и карбонат натрия (прозерин, пармидин, мепротан).

Вещества, содержащие в молекуле уреидную группу, гидролизуются в кислой и щелочной средах по общей схеме. Для испытания подлинности циклических и ациклических уреидов, алкилуреидов сульфокислот, производных гуанидина и семикарбазона используют реакцию гидролиза в щелочной среде. При этом образуется аммиак, который обнаруживают по запаху или изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги. Мочевина, образующая под действием щелочей производные гуанидина, разлагается до аммиака и карбоната натрия. Если на продукты щелочного гидролиза подействовать избытком минеральной кислоты, то наблюдается выделение газа (диоксид углерода). Продукты гидролиза ациклических и циклических уреидов при этом нейтрализуются с образованием соответствующей жирной кислоты, которую обнаруживают по запаху.

Амиды сульфаниловой кислоты идентифицируют реакцией пиролитического расщепления (пиролиза) плавлением порошка лекарственного вещества в пробирке. При этом выделяется аммиак (или другие газы), придающий веществу характерную окраску. Реакцию разложения нагреванием в присутствии карбоната натрия используют для обнаружения некоторых производных пиридинкарбоновых кислот и их амидов. Образуется пиридин, определяемый по запаху.

Реакции окисления-восстановления. Лежащие в основе многих химических реакций, эти реакции используют для испытания подлинности лекарственных веществ. Реакцию гидрирования нитросоединений (металлическим цинком в присутствии соляной кислоты) применяют для получения аминов и последующего образования из них окрашенных диазо- и азосоединений. Процесс гидрирования, основанный на присоединении водорода по месту двойной связи, можно использовать для идентификации непредельных соединений. Препараты, содержащие в молекуле непредельные связи (сферофизинабензоат, карбокромен, нистатин, амфотерицин В), под действием окислителей (перманганат калия) подвергаются окислительной гидратации. Происходит обесцвечивание раствора перманганата калия.

Препараты, содержащие в молекуле хинонную группу (викасол), под действием восстановителей (цинковая пыль в присутствии минеральных кислот) гидрируются до образования фенольных групп.

Реакцию окисления спиртов до альдегидов используют для идентификации веществ, содержащих первичную спиртовую группу. Вторичные спирты при окислении образуют кетоны.

В фармацевтическом анализе широко используют реакцию окисления альдегидов до кислот.

Восстановительные свойства производных альдегидов (формальдегид, хлоралгидрат, цитраль, глюкоза), изоникотиновой кислоты (изониазид, салюзид), стероидных гормонов, содержащих в молекуле α -кетольную группу, антибиотиков тетрациклинового ряда и стрептомицина устанавливают с помощью реакции образования «серебряного зеркала», а также реактивами Фелинга и Несслера. Реакция «серебряного зеркала» основана на восстановлении серебра из его солей в аммиачном растворе. Реактив Фелинга представляет собой смесь двух приготавливаемых отдельно растворов: раствора сульфата меди и раствора, содержащего соль винной кислоты (сеньетова соль) и гидроксид натрия. При смешивании этих растворов с альдегидами после нагревания образуется вначале желтый осадок гидроксида меди (I), а затем красный осадок оксида меди. Процесс окисления лежит в основе реакции «серебряного зеркала» и реактива Фелинга для обнаружения α -кетольной группы в стероидных соединениях (кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, ДОКСА). Действие реактива Несслера основано на восстановлении ртути в щелочной среде.

Восстановительные свойства альдегидов можно использовать для испытания подлинности неорганических лекарственных веществ (соединения ртути, серебра).

Вещества, содержащие в молекуле гидразиновую группу (изониазид, апрессин), окисляются под действием раствора сульфата меди и аммиачного раствора нитрата серебра. Под действием минеральных кислот α -гидроксикарбоновой кислоты адреналина гидротартрат, натрия цитрат, кальция лактат, ациклидин, платифиллина гидротартрат разлагаются.

Многие лекарственные вещества претерпевают химические изменения под действием окислителей. Окрашенные продукты окисления образуют гетероциклические соединения, производные пиразолона и фенотиазина; алкалоиды, производные бензилизохинолина (папаверин), фенантрена (морфин, кодеин, апоморфин), индола (резерпин). Процесс окисления использован в мурексидной (тауриновые алкалоиды) и таллейохинной (хинин) пробах. В основе испытаний подлинности гормонов, имеющих в молекуле фенольный гидроксил, а также препаратов ряда витаминов лежит процесс окисления. В качестве окислителей используют галогены (раствор йода, бромную

воду) или вещества, легко отщепляющие галогены (хлорамины, гипохлориты), а также растворы пероксида водорода, перманганата калия, солей церия и др.

Реакции образования солей и комплексных соединений. Эти реакции с использованием неорганических солей железа (III), меди (II), серебра, кобальта, ртути (II), кадмия, свинца, сурьмы широко используют для испытания подлинности карбоновых кислот (в том числе аминокислот, оксикислот), производных барбитуровой кислоты, спиртов, фенолов, сульфаниламидов, некоторых алкалоидов, гормонов, антибиотиков. Соответствующие соли или комплексные соединения образуются за счет наличия в молекулах карбоксильной группы, вторичной аминогруппы и спиртового гидроксила. Образование из органических кислот солей и комплексных соединений происходит по общей схеме, алифатические амины вступают в реакцию комплексообразования. Реакции на натриевые, калиевые, кальциевые соли, соли органических кислот, в том числе сульфаниламидов, витаминов, антибиотиков и др., выполняют так же, как и при испытании неорганических лекарственных веществ. Для идентификации используют реакцию нейтрализации натриевых (калиевых) солей органических кислот (бензойной, салициловой и др.). Выделившиеся в воде нерастворимые кислоты осаждаются, затем их идентифицируют по температуре плавления или цветными реакциями с ионами тяжелых металлов.

В фармацевтическом анализе широко применяется хлорид железа (III). Взаимодействуя с фенолами, он образует комплексные ионы феноксидов (фенолятов) железа. Они в зависимости от присутствия в молекуле тех или иных функциональных групп могут иметь различную химическую структуру. Феноксиды железа окрашены в синий или фиолетовый цвет (фенол, резорцин и др.). Установлено, что наличие карбонильной и некоторых других групп в ортоположении к фенольному гидроксилу обуславливает фиолетовую окраску испытуемого вещества, в параположении — желтую или красную; метазамещенные фенолы не образуют окрашенных соединений (тимол).

Окрашивающиеся соединения с хлоридом железа (III) образуют лекарственные вещества, содержащие в своей молекуле фенольный гидроксил: производные *n*-аминофенола, сложные эфиры салициловой кислоты и производные салициламида с незамещенным фенольным гидроксилом, оксипиридиновые витамины и витамины группы флавоноидов, производные 8-оксихинолина, 4-оксикумарина, препараты гормонов, являющихся производными аминокислот, анти-

биотики тетрациклинового ряда, продукт щелочного гидролиза стрептомицина — мальтол и ряд других веществ.

Соли тяжелых металлов используют в качестве реактивов для обнаружения органических кислот различной химической структуры: лимонной, бензойной, цинхониновой; аминокислот, *л*-аминосалициловой и др.

Вещества, содержащие в молекуле меркаптогруппу (цистеин, мерказолил, меркаптопурин), образуют с солями тяжелых металлов нерастворимые в воде меркаптиты, которые под действием растворов едких щелочей гидролизуются с образованием сульфидов. Последние можно обнаружить с помощью цветных реакций, используя в качестве реактивов нитропруссид натрия или ацетат свинца.

Препараты, содержащие в молекуле сульфогруппы (хиниофон, снгенин, диазолин), взаимодействуя с ионами бария, образуют осадки.

Ионы железа (III), серебра, меди (II), кобальта позволяют подтвердить наличие имидной группы в молекулах сульфаниламидов, барбитуратов, пуринов. Соли меди (II) в нейтральной среде дают комплексные соединения с сульфаниламидами. Подобные комплексы с сульфаниламидами образуют и ионы других тяжелых металлов. Различие в растворимости и окраске позволяет идентифицировать получаемые продукты.

Препараты, молекула которых включает циклическую уреидную группу (барбитураты, производные пурина), с солями тяжелых металлов в присутствии гидроксида натрия образуют комплексные окрашенные соединения (сине-фиолетовые с солями кобальта и кальция; голубые до сиреневых с солями меди). Кроме того, соли тяжелых металлов позволяют выявлять некоторые алкалоиды (цитизин), витамины (рибофлавин, фолиевую и никотиновую кислоты, витамины группы A и D).

Часто в качестве реактива используют нитропруссид натрия, с помощью которого испытывают на подлинность производные тиосемикарбазона (метасазон), сульфаниламиды, производные имидазола (мерказолил, нафтизин), пиридина (ипразид), фурохромона (келлин), изоникотиновой кислоты (изониазид), а также некоторые алкалоиды (пилокарпин, теofilлин, пахикарпин, сферофизин) и ряд сердечных гликозидов. Окраска возникает вследствие замещения нитрозогруппы в ионе нитропруссиде.

Сходный по химической структуре с нитропруссидом пентацано-акваферриат натрия образует окрашенные в синий или зеленый цвет соединения с первичными ароматическими аминами, серосодержащими соединениями (меркаптанами, тиокетонами и др.), в том чис-

ле с производными тиюрацила. Пентацианоаминоферроат натрия образует окрашенные вещества, взаимодействуя с гидразинами (красного или фиолетового цвета), изоникотиновой кислоты, *n*-оксиуретанами.

Идентификация органических оснований и их солей. Она предусматривает использование двух групп реакций. Одна основана на осаждении органического основания и обнаружении связанной с ним кислоты, другая заключается в использовании так называемых осадительных и специальных реактивов.

Общим испытанием на соли оснований с неорганическими или органическими кислотами является реакция нейтрализации растворами гидроксида натрия. Большинство оснований при этом выпадает в осадок. Образовавшееся основание можно извлечь органическим растворителем, а затем установить температуру плавления или идентифицировать с помощью цветной реакции.

Соли органических оснований идентифицируют по аниону соответствующей связанной кислоты: соляной — по хлорид-иону, серной — по сульфат-иону, бромводородной — по бромид-иону, йодоводородной — по йодид-иону, фосфорной — по фосфат-иону, азотной — по нитрат-иону. Йодметилаты и бромметилаты, связанные с органическими основаниями, идентифицируют соответственно по йодид- или бромид-иону.

Тартраты обнаруживают по связанной винной кислоте, осаждая ее ионом калия, салицилаты и бензоаты открывают ионом железа (III), лактаты испытывают с помощью реакции на молочную кислоту (по обесцвечиванию раствора перманганата калия). Тартраты можно обнаружить также цветными реакциями. В среде уксусной кислоты после добавления растворов сульфата железа (II), пероксида водорода и гидроксида натрия появляется пурпурное или фиолетовое окрашивание. При действии на тартраты концентрированной серной кислотой, резорцином, бромидом калия и нагревании на водяной бане (5–10 мин) появляется интенсивно-синее окрашивание. После охлаждения жидкость выливают в воду, раствор приобретает красный цвет.

Известно более двухсот «осадительных» реактивов, применяемых для идентификации органических оснований и их солей. Чаще это комплексные неорганические (иногда органические) соединения.

Наиболее употребительны следующие осадительные реактивы: раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера–Бушарда); раствор йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа); раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера); раствор йодида кадмия в

йодиде калия (реактив Марме); фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера); фосфорномолибденовая кислота (реактив Зонненштейна); кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана); дихлорид ртути (сулема); платинохлороводородная кислота; золотохлороводородная кислота; стифниновая кислота; пикроноловая кислота; раствор танина (водный или спиртовой).

Осадительные реактивы дают положительные реакции с веществами алифатической (амины), ароматической (фенолы, производные *n*-аминобензойной кислоты), гетероциклической (производные пиразолона, пиридина, хинолина, фенотиазина и др.) структуры.

Для идентификации органических оснований и их солей широко используют концентрированную серную или соляную кислоту и их смесь. В основе их взаимодействия с органическими основаниями — реакции окисления и конденсации. При этом концентрированная серная кислота — реактив не только для органических оснований, но и для сердечных гликозидов, гормонов.

Кроме перечисленных, при фармацевтическом анализе широко применяют различные цветореагенты: ксантгидрол; водный раствор 1,2-нафтохинон-4-сульфоната натрия (для первичных ароматических аминов, например сульфаниламидов); 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон (первичные амины, производные гидразина, натриевые соли слабых кислот, вещества с активной метиленовой группой в молекуле; все они образуют окрашенные соединения и с первым реактивом); хлоранил и его производные — хлораниловую кислоту, хлоранило-вокислую ртуть (цветные реакции с аминспиртами, арилалкиламинами, оксифенилалкиламинами, гидразидами изоникотиновой кислоты, первичными ароматическими аминами, причем последние приобретают красное окрашивание, а вторичные и третичные амины — зеленое, сине-зеленое или фиолетовое, что делает эти реакции селективными); ароматические *C*-нитрозосоединения, как 1-нитрозо-2-нафтол, нитрозо-*R*-соли, *n*-нитрозодиметиланилин, нитрозоантипирин, *n*-нитрозодифениламин (окрашивание с первичными ароматическими аминами, веществами, содержащими подвижные атомы водорода, образуются азометиновые производные и хинонимины; с вторичными ароматическими аминами, производными индола и др.).

Способы испытаний на чистоту. Источники загрязнения лекарственных веществ. Ими являются технологические и специфические примеси — исходное сырье, аппаратура и другие вещества, используемые для получения лекарственных средств. Материал, из которого изготовлена аппаратура (металл, стекло, пластмасса), может служить источником примесей тяжелых металлов, мышьяка и других веществ.

При плохой очистке в препаратах могут быть примеси растворителей, волокна тканей или фильтровальной бумаги, песок, асбест и т. д., а также остатки кислот или щелочей. На качество лекарственных веществ могут влиять и другие факторы.

Технологические факторы, такие как степень чистоты исходных веществ, температурный режим, давление, pH среды, растворители, сушка, могут быть источником различных примесей, накапливающихся от одной стадии производства к другой. При этом возможно образование продуктов побочных реакций или продуктов распада и появление таких промежуточных веществ, от которых трудно затем отделить основной продукт. В процессе синтеза возможно также образование различных таутомерных форм как в растворах, так и в кристаллическом состоянии. Например, многие органические соединения могут существовать в амидной, имидной и других таутомерных формах. Причем в зависимости от условий получения, очистки и хранения вещество может представлять собой смесь двух таутомеров или других изомеров, в том числе оптических, различающихся по фармакологической активности.

Вторая группа факторов — образование различных кристаллических модификаций, или полиморфизм. Около 65% лекарственных веществ, относящихся к числу барбитуратов, стероидов, антибиотиков, алкалоидов и др., образуют по 1–5 и более различных модификаций. Остальные дают при кристаллизации стабильные полиморфные и псевдополиморфные модификации. Они не только различаются по физико-химическим свойствам и фармакологическому действию, но и имеют различную величину свободной поверхностной энергии, а следовательно, неодинаковую устойчивость к действию кислорода воздуха, света, влаги, что значительно влияет на сроки хранения.

Основные примеси в лекарственных веществах, получаемых из растительного и животного сырья, — сопутствующие природные соединения (алкалоиды, ферменты, белки, гормоны и др.). Многие из них очень сходны по химическому строению и физико-химическим свойствам с основным продуктом экстракции, поэтому его очистка представляет большую сложность.

Иногда на загрязнение одних лекарственных веществ другими может влиять запыленность производственных помещений химико-фармацевтических предприятий. В рабочей зоне этих помещений при условии получения нескольких препаратов (лекарственных форм) они могут содержаться в виде аэрозолей в воздухе. При этом происходит так называемое перекрестное загрязнение. На чистоту лекарственных веществ могут влиять и операторы, участвующие в синтезе (несоблю-

дение личной гигиены, загрязнение спецодежды, предохранительных средств личной безопасности и др.). Не случайно в 1976 г. ВОЗ были разработаны специальные правила организации производства и контроля качества лекарственных средств, предусматривающие предотвращение перекрестного загрязнения. На доброкачественность лекарств влияют и условия хранения. Излишняя влажность может привести к гидролизу, в результате которого образуются основные соли, продукты омыления и другие вещества, изменяющие фармакологическое действие и усиливающие их токсичность. При хранении же препаратов-кристаллогидратов (натрия арсенат, меди сульфат и др.) необходимо, наоборот, соблюдать условия, исключающие потерю кристаллизации воды.

Под влиянием света и кислорода воздуха может происходить разложение хлорной извести, серебра нитрата, йодидов, бромидов, гидроксидов и др. Следует учитывать и качество тары, в которой хранят или транспортируют лекарственные средства.

Следовательно, примеси, содержащиеся в лекарственных веществах, можно условно разделить на две группы: технологические, образовавшиеся в процессе синтеза, и приобретенные, возникшие при хранении и транспортировке. Как те, так и другие должны строго контролироваться, а лекарственное вещество должно иметь достаточную степень чистоты, отвечающую требованиям определенной спецификации.

Принято считать, что лекарственное вещество является чистым, если дальнейшая очистка не меняет его фармакологической активности, химической стабильности, физических свойств и биологической доступности.

К сожалению, в последние годы из-за общего ухудшения экологической обстановки в лекарственном и животном сырье имеется много опасных примесей, например солей тяжелых металлов, а также некоторых мутагенов и даже канцерогенов. Существует определенный фармакопейный тест на выявление примесей тяжелых металлов, применяемый во всех национальных фармакопеях мира. Данный тест рекомендуется не только для исследования индивидуальных лекарственных веществ, но и масел, экстрактов, ряда инъекционных форм. По мнению экспертов ВОЗ, такие испытания следует проводить в отношении лекарственных средств, имеющих дозы не менее 0,5 г.

Общие требования к испытаниям на чистоту. Все лекарственные препараты независимо от способа получения испытывают на чистоту и устанавливают содержание в них примесей, которые условно делят на две группы: примеси, влияющие на фармакологическое действие

препарата, и примеси, указывающие на степень очистки вещества. Последние (особенно в больших количествах) снижают общую активность препарата и могут вызывать определенные побочные эффекты. Поэтому фармакопеи устанавливают пределы этих примесей в лекарственных веществах.

Таким образом, основной критерий доброкачественности лекарственного препарата — наличие допустимых пределов физиологически неактивных и отсутствие токсичных примесей. Понятие «отсутствие» условно и связано с чувствительностью способа испытания. Существуют общие требования, которые предъявляются к испытаниям на чистоту, — чувствительность, специфичность и воспроизводимость используемой реакции, а также пригодность ее применения для установления допустимых пределов содержания примесей. Поэтому избирают реакции с такой чувствительностью, которая позволяет определить допустимые пределы примесей. Эти пределы устанавливают предварительной биологической проверкой с учетом возможного токсического воздействия примеси.

Содержание примесей можно определить двумя способами (эталонным и безэталонным). При использовании первого способа раствор препарата сравнивают с эталонным раствором (стандартом), наблюдая изменения под воздействием определенного реактива. Второй путь — установление предела содержания примесей по отсутствию положительной реакции с использованием химических реакций, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей.

Для ускорения и наиболее точного выполнения испытаний на чистоту, их унификации и достижения одинаковой точности анализа в фармакопеях использована система эталонов. Эталон представляет собой образец, содержащий определенное количество обнаруживаемой примеси. Наличие примесей устанавливают колориметрическим или нефелометрическим методом, сравнивая результаты реакций в растворе эталона и препарата после добавления одинаковых количеств рекомендуемых реактивов. При этом необходимо соблюдать все указания, предусмотренные фармакопеями (чистота воды, точность отвешивания до 0,001 г, последовательность добавления реактивов и т. д.).

Общие испытания на примеси неорганических ионов. Проводят согласно общей ГФ, том 1 «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей», в которой указаны требования и условия выполнения испытаний на хлориды, сульфаты, соли аммония, соли кальция, железа, цинка, тяжелых металлов. Там же изложены сведения об

эталонных растворах, необходимых для определения указанных примесей.

При этом:

- испытание на хлориды основано на их взаимодействии с ионом серебра. Хлорид серебра дает белую опалесценцию, не исчезающую при добавлении азотной кислоты и растворяющуюся в растворе аммиака;
- испытание на сульфаты основано на их взаимодействии с ионом бария. Сульфат бария образует белую опалесценцию, не исчезающую от прибавления разведенной соляной кислоты;
- испытание на соли аммония основано на взаимодействии реактива Несслера с образованием желто-бурого осадка или желтого окрашивания;
- испытание на соли кальция основано на взаимодействии ионов кальция с оксалат-ионами. Образующийся белый мелкокристаллический осадок (опалесценция) не исчезает при добавлении уксусной кислоты, но легко растворяется при внесении соляной и азотной кислот;
- испытание на соли железа (II) и (III) в зависимости от концентрации основано на образовании с раствором сульфосалициловой кислоты в аммиачной среде коричнево-красных или желтых растворов феррилсульфосалицилатных комплексов. Окраска и состав ионов комплексов зависят от pH среды;
- испытание на соли цинка основано на взаимодействии их с растворами гексацианоферрата калия (II). Образуется белый осадок, нерастворимый в кислотах;
- испытание на соли тяжелых металлов основано на их взаимодействии с растворами сульфидов. Образуется черный осадок или бурое окрашивание раствора. Эталоном служит раствор соли свинца.

Обнаружение примеси мышьяка. Принято два способа обнаружения примеси мышьяка: реакция Зангера–Блека и реакция Буго–Тиле.

Сущность реакции Зангера–Блека — восстановление соединений мышьяка, содержащихся в испытуемом препарате, цинком в специальном приборчике до арсина. С помощью данного способа можно обнаружить в реакционной смеси 0,001 мг мышьяка. Предел чувствительности можно повысить до 0,0005 мг (обработка бумаги, пропитанной раствором дихлорида ртути, раствором йодида калия). С помощью этой реакции нельзя обнаружить примесь мышьяка в присутствии соединений сурьмы, фосфора, солей тяжелых металлов, сульфид- и сульфат-ионов.

Реакция Буго–Тиле, хотя и менее чувствительна, но позволяет обнаружить примесь мышьяка и в присутствии вышеуказанных веществ. Сущность ее — использование восстановительных свойств нитриевой соли фосфорноватистой кислоты (гипофосфита натрия). Последняя восстанавливает в кислой среде соединения мышьяка (III) и (V) до свободного мышьяка. Фосфорноватистая кислота при этом окисляется до фосфористой, и в зависимости от содержания примеси мышьяка появляется бурое окрашивание или бурый осадок.

Определение летучих веществ и воды. Летучие вещества могут попасть в лекарственные препараты вследствие плохой очистки или от накопления продуктов разложения. Вода в веществе может содержаться в виде капиллярной, абсорбционной связанной, химически связанной (гидратной и кристаллогидратной) или свободной.

Предусматриваются три метода определения воды в препаратах: два физических — метод высушивания и метод дистилляции и один химический — метод акваметрии. В жидких лекарственных веществах примесь воды устанавливают по помутнению при охлаждении до 0°С или с помощью пикриновой кислоты (сравнивая окраску с эталоном).

Сущность метода высушивания — установление разности массы вещества до и после высушивания (сушат вещество до постоянной массы при очередном взвешивании).

Метод дистилляции основан на физическом свойстве паров двух несмешивающихся жидкостей (например, воды и органического растворителя). При этом смесь воды с органическим растворителем перегоняют при более низкой температуре, чем каждая из этих жидкостей. Содержание воды в испытуемом препарате устанавливают по объему в приемнике после окончания процесса перегонки.

Химический метод — метод акваметрии, известный под названием метода Фишера (один из вариантов акваметрии), позволяет определить суммарное содержание как свободной, так и кристаллогидратной воды в органических, неорганических лекарственных веществах, растворителях. Преимущество метода — быстрота выполнения и селективность по отношению к воде. Реактив Фишера представляет собой раствор диоксида серы, йода и пиридина в метаноле. Процесс должен осуществляться в закрытой системе, поскольку реактив сразу же взаимодействует с атмосферной влагой. К числу недостатков метода, помимо соблюдения герметичности, относится невозможность определения воды в присутствии веществ, которые реагируют с компонентами реактива. Например, альдегиды и кетоны взаимодействуют с метанолом, образуя ацетали (кетали). Но если метанол в реактиве

заменить диметилформамидом, то определение становится возможным. Этим реактивом невозможно определить содержание воды в присутствии аскорбиновой кислоты, меркаптанов, сульфидов, гидрокарбонатов и карбонатов щелочных металлов, оксидов, гидроксидов и некоторых других соединений.

ГФ рекомендует наряду с визуальным определением эквивалентной точки реактивом Фишера (по изменению окраски от желтой до красновато-коричневой) осуществлять титрование электрометрическим методом (до полного превращения тока в конечной точке).

Следует заметить, что методы, рекомендованные ГФ для определения влажности, имеют ряд ограничений и недостатков. Перспективен для этой цели метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с использованием хроматографов типа «Цвет» или ЛХМ. Испытывают образцы массой 0,003–0,02 г при температуре колонок 100°C, детектора — 140°C, токе детектора — 100 мА, сорбенте — полисорб-1. Содержание рассчитывают методом абсолютной калибровки. Время, затрачиваемое на два параллельных анализа, не более 10 мин. Сходность результатов — $\pm 6\%$. Перспективными для определения влаги могут оказаться и некоторые оптические методы, например отражательная спектрофотометрия, позволяющая измерить светоотражение анализируемых поверхностей в видимой области спектра.

Установление рН среды. Этот показатель может служить характеристикой химических свойств вещества — кислотности и щелочности, по которым определяют примеси свободных кислот и щелочей. Из многочисленных способов определения рН среды рекомендуют колориметрический и потенциометрический способы и дают описания стандартных буферных растворов и индикаторов (для первого способа) и рН-метров — для второго, который отличается более высокой точностью и основан на электродвижущей силе элемента, составленного из стандартного электрода.

Испытание на чистоту по некоторым физическим и химическим свойствам. Используют для ориентировочного представления о наличии примесей в испытуемых образцах. В этих целях определяют прозрачность и степень мутности путем сравнения вертикально установленных пробирок образца с эталоном (те же жидкости и растворители); окраску жидкостей — сравнивая испытуемый раствор с эталонной жидкостью; адсорбционную способность и дисперсность, определение зола, восстанавливающих веществ, красящих веществ, кислотное число (масса гидроксида калия в миллиграммах, которая необходима для нейтрализации свободных кислот, содержащихся в 1 г испытуемого вещества); число омыления (масса гидроксида калия в

миллиграммах, которая необходима для нейтрализации свободных кислот и кислот, образующихся при полном гидролизе сложных эфиров, содержащихся в 1 г испытуемого вещества); эфирное число (масса гидроксида калия в миллиграммах, которая необходима для нейтрализации кислот, образующихся при гидролизе сложных эфиров, содержащихся в 1 г исследуемого вещества, т. е. разность между числом омыления и кислотным числом); йодное число (масса йода в граммах, которая связывает 100 г исследуемого вещества). В ГФ приведены методики указанных констант и способы их расчета.

Испытания на специфические примеси. Дают наибольшую эффективность при оценке чистоты лекарственного вещества. Специфические примеси могут представлять собой либо промежуточные продукты синтеза, либо продукты разложения, либо сопутствующие БАВ (из источников растительного и животного происхождения). Эти примеси не только влияют на характер фармакологического действия, но и могут представлять собой токсичные продукты. Количество этих примесей строго нормируется ГФ и другой НТД. Суть определения этих примесей можно условно разделить на пять групп:

1) способы оценки чистоты, основанные на установлении таких констант, как температура плавления, растворимость, удельное вращение, удельный показатель поглощения растворов и др. Эти константы позволяют не только идентифицировать лекарственные вещества, но и оценивать их чистоту. В ГФ и другой НТД приведены не константы индивидуальных (свободных от примесей) веществ, а допустимые пределы значений этих констант, то есть такие их интервалы, в которых сохраняется достаточная степень чистоты препарата;

2) способ, основанный на приготовлении эталонного раствора из вещества, являющегося примесью к данному препарату. Готовят испытуемый раствор препарата и эталонный раствор, содержащий предельно допустимое количество химически чистой примеси. Затем к обоим растворам добавляют соответствующий реактив. Интенсивность окраски или опалесценции у раствора препарата должна быть меньше, чем у эталона;

3) выделение примеси из препарата бумажной хроматографией. Одновременно получают хроматограмму «свидетеля» (стандартного образца примеси). Проявляют хроматограмму с помощью реактивов или наблюдают окраску пятен в ультрафиолетовом свете, сравнивая результаты. Этот метод широко используют для установления примесей некоторых гликозидов в препаратах (целанида, дигитоксина), а также для обнаружения примесей посторонних стероидов в препа-

ратах (кортизон-ацетата, преднизона, преднизалона, метандростенолона и др.);

4) методы, основанные на избирательном взаимодействии примесей с каким-либо реактивом. При этом наблюдают появление или отсутствие опалесценции, регламентированное определенным временем;

5) метод, основанный на сочетании экстракции (чаще всего эфиром) примеси с последующей отгонкой растворителя и взвешивания остатка, который должен либо отсутствовать, либо не превышать 0,1–0,2%. Вместо взвешивания количество извлеченной примеси можно определять каким-либо титриметрическим методом. Иногда примесь извлекают водой из препарата, практически нерастворимого в воде, а фильтрат испытывают на отсутствие (присутствие) примеси с помощью какой-либо цветной реакции.

В ГФ и другой НТД регламентировано отсутствие или допустимые пределы примесей некоторых исходных продуктов синтеза как неорганических, так и органических веществ.

Методы количественного определения лекарственных веществ. Количественное определение лекарственного вещества — заключительный этап фармацевтического анализа. Оно выполняется после того как испытуемое вещество идентифицировано и установлено наличие допустимого количества примесей различными методами, обеспечивающими достаточную точность. Однако эти методы не всегда специфичны, особенно для органических лекарственных веществ. Обычно количественное содержание препарата устанавливают по какому-либо одному его химическому свойству, связанному наличием той или иной функциональной группы, атома (катиона, аниона), в ряде случаев — по количеству связанной с органическим основанием минеральной кислоты. В этих целях применяют четыре группы методов: химические, физические, физико-химические и биологические. При этом химические реакции, используемые для идентификации, в ряде случаев используют и для количественного определения.

Химические методы. Количественное определение лекарственных веществ можно проводить гравиметрическим (весовым) и титриметрическим (объемным) методами, газометрическим и количественным элементным анализом.

Гравиметрический (весовой) метод применяют для определения сульфатов, переводя их в нерастворимые соли бария, и силикатов, предварительно прокаливая их до диоксида кремния, а также ряда других веществ.

Рекомендуемые ГФ методы гравиметрического анализа препаратов солей хинина основаны на осаждении основания этого алкалоида раствором гидроксида натрия. Аналогично определяют бигумаль. Препараты бензилпенициллина осаждают в виде *N*-этилпепиридиновой соли бензилпенициллина; прогестерон — в виде гидразона. Возможно применение гравиметрии для определения алкалоидов (взвешиванием свободных от примесей основания или пикратов, пикролонатов, кремневольфрамов, тетрафенилборатов), а также для определения некоторых витаминов, которые осаждают в виде нерастворимых в воде продуктов гидролиза (викасол, рутин) или в виде кремневольфрамата (тиамина бромид). Известны также гравиметрические методы, основанные на осаждении из натриевых солей кислотных форм барбитуратов.

Титриметрические (объемные) методы наиболее распространены в фармацевтическом анализе, они менее трудоемки по сравнению с гравиметрическими и достаточно точны. Для этого используют титрованные растворы (титранты), имеющие точно известную концентрацию, выражаемую в нормальности. В ГФ описаны способы приготовления и установка титра таких растворов. В соответствии с СИ и рекомендациями ИЮПАК основной единицей количества вещества является моль, поэтому содержание веществ в титрантах в молярной концентрации — это выраженное в молях количество растворенного вещества в 1 л раствора (моль/л). Молярную концентрацию *c* вычисляют двумя способами.

Способ расчета по навеске химически чистого вещества проводят по формуле

$$c_p = \alpha \cdot 1000 / MV,$$

где α — масса химически чистого вещества, г; 1000 — количество миллилитров в 1 л раствора; M — молярная масса условных частиц химически чистого вещества, г/моль; V — объем раствора, израсходованный на титрование навески, мл.

Способ, основанный на вычислении молярной концентрации по титрованному раствору известной концентрации или по фискалу. Расчет выполняют по формуле

$$c_p = c_0 \cdot V_0 / V,$$

где c_0 — молярная концентрация раствора вещества, по которому устанавливают титр, моль/л; V_0 — объем раствора, по которому устанавливают титр, мл; V — объем раствора определяемой молярной концентрации, мл.

В приготовленных титрованных растворах вычисляют поправочный коэффициент к молярной концентрации (K). Он представляет собой отношение полученной концентрации к теоретически заданной и должен быть в пределе 0,98–1,02. При больших отклонениях величины K титрованных растворов необходимо повысить концентрацию или разбавить раствор и вновь вычислить поправочный коэффициент.

Химические вещества, позволяющие при титриметрических определениях устанавливать прибавление эквивалентного количества титранта к анализируемому веществу, называют индикаторами. Изменения, происходящие с ними в точке эквивалентности, устанавливают визуальными или инструментальными способами. В зависимости от типа используемых при анализе химических реакций индикаторы делят на кислотно-основные для водных и неводных средств, металлохромные, используемые в комплексонометрии, адсорбционные и окислительно-восстановительные. Растворы индикаторов и индикаторные смеси готовят из веществ классификации «химически чистый» (х. ч.) или «чистый для анализа» (ч. д. а.), такой же квалификации должны быть и другие, используемые при приготовлении растворов и смесей, вспомогательные вещества. В ГФ приведены рациональные химические названия, физические свойства, способы приготовления растворов, индикаторов и индикаторных смесей, интервалы pH, при которых происходит переход окраски их растворов, а также описание индикаторной бумаги.

Используемые в фармацевтическом анализе титриметрические методы можно подразделить на осадительное титрование, кислотно-основное, окислительно-восстановительное, комплексонометрию и нитритометрию. С их помощью количественную оценку производят, проводя определение отдельных элементов или функциональных групп, без предварительной деструкции молекулы или после ее деструкции. Указанные методы являются групповыми и не всегда дают возможность судить о доброкачественности вещества, поскольку фармакологические свойства лекарственных веществ зависят не только от указанных выше идентифицированных групп.

Осадительное титрование включает: аргентометрическое титрование, меркуриметрию и меркурометрию.

Аргентометрия основана на реакциях осаждения галогенов раствором нитрата серебра (титрант) и может быть выполнена прямым и обратным методами. Эквивалентную точку при прямом методе устанавливают с помощью индикатора хромата калия (метод Мора) или с адсорбционными индикаторами (метод Фаянса). При обратном аргентометрическом титровании (метод Фольгарда) индикатором служат

железоаммониевые квасцы (аммоний-железо (III) сульфат), а избыток нитрата серебра оттитровывают тиоцианатом аммония. Этот же химический процесс лежит в основе количественного определения серебра и известен под названием тиоцианатометрии или роданометрии. Обоиими методами определяют неорганические лекарственные вещества — галогениды (хлориды, бромиды, йодиды), щелочные металлы, галогениды четвертичных аммониевых оснований (пентамин) и соли галогеноводородных кислот (гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды), органических оснований (ганглерон, тримекаин, ксикаин), в том числе алкалоидов (морфина гидрохлорид, пахикарпина гидройодид).

Прямой метод используют для количественного определения йодметилатов органических оснований (метацин), дийодметилатов (дитилин), йодэтилатов (кватерон). Этим же методом определяют сульфаниламиды, образующие соли серебра.

Обратной аргентометрией можно определить препараты натрия *w*-аминосалицилат, меркаптопурин, этоксид, образующие соли серебра.

Для аргентометрического определения органических веществ, содержащих галогены, связанные с органической частью молекулы, необходимо атомы галогенов предварительно превратить в ионы. При этом используют термические методы, а также щелочное или восстановительное дегалогенирование.

Меркуриметрия основана на образовании малодиссоциированных соединений ртути (II). Например, при взаимодействии нитрата ртути с хлорид-ионами получается малодиссоциированный дихлорид ртути. При титровании хлоридов в качестве индикаторов используют дифенилкарбазид или дифенилкарбазон. В эквивалентной точке они образуют сиреневого цвета комплексные соединения с ионом ртути (II), содержащимся в точке титранта.

Меркурометрия, в отличие от меркуриметрии, используется для определения анионов (в основном галогенидов), образующих мало-растворимые соединения с катионами ртути (I), содержащимися в титранте. При определении галогенидов в качестве индикаторов используют также бромфеноловый синий и дифенилкарбазон, но, в отличие от кислотно-основного и меркуриметрического титрования, они выполняют роль адсорбционных индикаторов (подобно эозинату натрия в аргентометрии).

Кроме вышеперечисленных методов, при осадительном титровании используют висмутометрию, пикриновую кислоту, определение по сульфат-иону.

Кислотно-основное титрование (метод нейтрализации) наиболее широко применяют в фармацевтическом анализе. Его используют для определения более 40% фармакопейных лекарственных веществ.

Титрование в водной среде заключается в том, что растворимые в воде вещества с кислотными свойствами титруют растворами гидроксида натрия, а вещества основного характера — растворами соляной или серной кислоты. В качестве индикаторов используют красители, изменяющие окраску в широком диапазоне pH — от 1,2 до 10,5. В фармакопейном анализе наиболее часто используют: метиловый оранжевый (3,1–4,4), метиловый красный (4,8–6,0), бромтимоловый синий (6,0–7,6), феноловый красный (6,4–8,0), фенолфталеин (8,2–10,0) и тимолфталеин (9,4–10,6).

Ацидометрией определяют натриевые соли неорганических и органических кислот (натрия гидрокарбонат и тетраборат, калия ацетат, натрия бензоат, натрия салицилат, натрия *n*-аминосалицилат, кофеин-бензоат натрия др.), используя в качестве титранта соляную кислоту, в том числе определяют соли барбитуратов.

Алкалиметрию используют для количественного определения лекарственных веществ, представляющих собой неорганические (соляная, борная) и органические (уксусная, лимонная, глутаминовая, аскорбиновая, никотиновая) кислоты, а также вещества сложной гетероциклической структуры, содержащие в молекуле карбоксильную группу (салицид). Соли органических оснований (в том числе алкалоидов, витаминов) определяют по связанной соляной, азотной или фосфорной кислоте (хинозол, секуринина нитрат, пиридоксина гидрохлорид и др.). Щелочью также титрируют лактаты, гидротартраты органических оснований.

Иногда, например при определении препаратов ртути (II), используют косвенную нейтрализацию. Ртутный оксид желтый, амхлорид и цианид под действием йодида калия образуют гидроксид калия или аммиак, которые затем титрируют соляной кислотой.

Формальное титрование (метод Серенсена). Первичные алифатические и ароматические аминокислоты и их соли (кислота аминокaproновая, калия и магния аспарагинаты, кислота глутаминовая, ПАСК-натрий), взаимодействуя с раствором формальдегида, образуют *азометины*. При этом происходит усиление кислотных свойств аминокислоты, и ее титруют раствором гидроксида натрия с индикатором фенолфталеином, натриевые соли (ПАСК-натрий) титруют методом формального титрования в среде смешанных растворителей (смесь метанола и ацетона) с использованием индикатора тимолового синего.

Оксимный метод основан на нейтрализации эквивалентного количества соляной кислоты, выделившейся в результате взаимодействия гидроксилamina гидрохлорида с кетопроизводными. Метод применяют для определения бициклических терпенов (камфора) и стероидных соединений, содержащих в молекуле кетогруппу.

Косвенное определение алкалоидов теобромина и теofilлина проводят реакцией осаждения ионами серебра, сопровождающейся выделением эквивалентного количества азотной кислоты, которую затем выявляют алкаиметрическим методом. Аналогичный принцип лежит в основе определения мерказолина.

Титрование в смешанных растворителях, состоящих из воды и органических растворителей, проводят тогда, когда препарат плохо растворим в воде или водные растворы имеют слабо выраженные кислотные (щелочные) свойства. Так, при алкаиметрическом титровании плохо растворимых в воде органических кислот (ацетилсалициловой, салициловой, бензойной, цинхофена) растворителем служит спирт, а титрантом — водный раствор гидроксида натрия. Смешанные растворители (спирт–вода или ацетон–вода) используют для алкаиметрического титрования сульфаниламидов. Не смешивающиеся между собой растворители (воду и хлороформ) сочетают при определении некоторых солей органических оснований — производных *n*-аминобензойной кислоты.

Титрование в среде неводных растворителей (неводное титрование) применяют для веществ, обладающих кислотными и основными свойствами, но трудно растворимых в воде. При этом можно осуществлять выбор неорганического растворителя, который способен изменять силу кислотных или основных свойств вещества. В качестве титрантов используют растворы сильных кислот и оснований. Метод требует наличия герметизированной титровальной установки.

Неводное титрование органических оснований (и их солей) выполняют, используя в качестве растворителя безводную уксусную кислоту с уксусным ангидридом. Титрантом служит раствор уксусной кислоты, а индикатором — раствор кристаллического фиолетового, тропеолина 00 или метилового оранжевого. Хлорной кислотой в неводной среде титруют соли сильных оснований и слабых кислот (калия ацетат). По этой схеме можно оттитровать многие лекарственные вещества основного характера (производные пиразолона — амидопирин; пиридина — никотинамид, фтивазид; основания различной структуры — адреналин, норадреналин, гидротартраты, нитранол, хингамин, трихомонадид, нафтамон и др.). Исключение составляют галогениды четвертичных аммониевых оснований и соли галогеново-

дородных кислот (гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды органических оснований). Поэтому галогеноводороды титруют в присутствии ацетата ртути (II) или в качестве растворителей используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида 1:20.

Неводное титрование органических веществ, проявляющих кислотные свойства, выполняют, используя обычно в качестве растворителя диэтилформамид или его смесь с бензолом, а также этилендиамин, бутиламин, пиридин. Титрантом служит раствор гидроксида натрия в смеси метилового спирта и бензола или раствор метилата натрия (лития), индикатор — тимоловый синий. Определяют фенолы, карбоновые кислоты, аминокислоты, сульфаниламиды, барбитураты, производные тиоурацила и др. Барбитал, фенобарбитал, фталазол титрируют в среде диметилформамида раствором гидроксида натрия, а вещества со слабо выраженными кислотными свойствами (фенолы) — раствором метилата натрия.

Окислительно-восстановительное титрование предусматривает использование йодометрии, йодхлорометрии, броматометрии, дихроматометрии, перманганатометрии, периметрии.

Йодометрия основана на использовании окислительных свойств свободного йода и восстановительных свойств йодид-ионов. Этим методом определяют количество органических и неорганических веществ, способных окисляться или восстанавливаться, а также образовывать с йодидом продукты замещения. Индикатором служит крахмал, образующий с йодидом соединение, окрашенное в синий цвет (определяют: натрия тиосульфат, препараты мышьяка (III), хлоралгидрат, формальдегид, фурацилин, метионин, анальгин и др.).

Йодометрию используют для определения фтивазида, апрессина и кислоты аскорбиновой. Происходит процесс окисления веществ титрованным раствором йодата калия. Избыток титранта устанавливают йодометрическим методом.

Вещества, образующие осадки, — полийодиды — также можно определять этим методом: ряд алкалоидов (хинина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид, кодеин, кофеин, кокаина гидрохлорид, пахикарпина гидройодид), витаминов (тиамина бромид), гетероциклические основания и их соли (хинозол, спазмолитин, дипрофен, дибазол, карбахолин, кватерон, амидопирин), четвертичные аммониевые соли (прозерин) и др.

Йодхлорометрия — метод, аналогичный йодометрии, но отличается тем, что в качестве титранта используют раствор йодмоноклорида, обладающего большей устойчивостью. По ГФ этим методом определяют этакридина лактат. Также можно определять фенолы,

сульфаниламиды, производные *p*-аминобензойной кислоты и другие первичные ароматические амины.

В *броматометрии* в качестве титранта используют бромат калия, проявляющий в кислой среде окислительные свойства. Определение обычно ведут в присутствии бромидов. Индикаторами служат красители из азосоединений (метиловый красный и оранжевый), которые окисляются и обесцвечиваются под действием избытка титранта после достижения эквивалентной точки. Этим методом определяют неорганические соединения мышьяка и элементоорганические, но после предварительной минерализации. При количественном определении производных фенолов (фенол, тимол, резорцин, салициловая кислота) и первичных ароматических аминов используют метод обратной броматометрии. Выделяющийся бром (в присутствии бромида) расходуется на галогенирование фенолов или аминов, образуя ди- или трибромпроизводные. Избыток брома определяют йодометрическим методом.

На основе бромат-бромидной реакции разработаны методы кинетического определения фенола, фентоламина гидрохлорида, карбидина, апрессина, производных *p*-аминобензойной кислоты в готовых лекарственных формах.

Дихроматометрия — метод, основанный на осаждении титрованным раствором дихромата калия некоторых солей органических оснований (метиленовый синий, акрихин). Нерастворимые дихроматы оснований отфильтровывают, а избыток титранта определяют йодометрическим методом.

Перманганатометрия основана на использовании перманганата калия (титрант) в сильноокислой среде. При прямом титровании индикатором является сам титрант, избыток которого придает раствору розовое окрашивание. Прямым титрованием определяют железо восстановленное и пероксид водорода. Натрия нитрит определяют обратным титрованием. Избыток титранта устанавливают йодометрически. Определение йодидов щелочных металлов и органически связанного йода в ряде йодорганических веществ также можно произвести окислением перманганата калия в сернокислой среде до йодноватой кислоты с последующим ее титрованием йодометрическим методом. Этот способ имеет преимущества перед фармакопейным, основанным на восстановительной минерализации с аргентометрическим окончанием.

Цериметрия основана на использовании в качестве титранта солей церия (IV), которые в кислой среде восстанавливаются до церия (III). Индикаторами служат дифениламин или о-фенантролин

(фероин). При обратном титровании избыток титранта (сульфат церия) определяют йодометрически. Цериметрию используют в анализе как неорганических (железа (II), мышьяка), так и органических (углеводов, органических кислот, производных фенотиазина) лекарственных веществ, а также для определения викасола, токоферола ацетата и производных бензотиадиазепина (дихлотиазид). Преимущества метода — соединения церия (IV) обладают устойчивостью в титрированных растворах и не образуют промежуточных продуктов взаимодействия.

Комплексонометрия. Метод основан на образовании прочных, растворимых в воде комплексов катионов металлов с трилоном Б — ди-натриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или другими комплексонометрами. Взаимодействие происходит в стехиометрическом соотношении 1:1 независимо от заряда катиона. Метод применяют для определения неорганических и элементоорганических лекарственных препаратов, содержащих ионы магния, калия, цинка, висмута, свинца, алюминия и др. Для визуального установления точки эквивалентности используют индикаторы, называемые металлоиндикаторами, представляющие собой органические красители, которые образуют с указанными ионами непрочные ярко окрашенные комплексы. В конце титрования комплексы разрушаются, меняя окраску в эквивалентной точке.

В ГФ металлоиндикаторами используют ксиленоловый оранжевый, хальконкарбоновую кислоту, хромовый темно-синий (кислотный хром темно-синий), эриохром черный Т (протравной черный 11). Применяют прямое и обратное титрование.

Нитритометрия основана на реакциях первичных ароматических аминов с нитритом натрия, который используют в качестве титранта. Первичные ароматические амины образуют с нитритом натрия диазосоединения в кислой среде. Эквивалентную точку устанавливают с помощью внешних (йодкрахмальная бумага) и внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим) или потенциометрически (индикатор — платиновый электрод, а электрод сравнения — хлорсеребряный или насыщенный каломельный). Метод применяют для определения сульфаниламидов, производных *n*-аминобензойной кислоты (анестезин, новокаин, новокаиनाмид), *n*-аминосалициловой кислоты (натрия *n*-аминосалицилат), представляющих собой первичные ароматические амины, а также вторичные амины (дикаин).

Газометрический анализ имеет ограниченное применение в фармацевтическом анализе. Определяют газообразные вещества — кислород,

циклопропан. Сущность определения кислорода заключается во взаимодействии его с поглотительным раствором, содержащим легкоокисляющийся медно-аммиачный комплекс. Определение проводят на приборе Гемпеля, измеряя объем непрореагировавшего газа (ГФ IX, с. 349). Аналогично определяют циклопропан (ГФ X, с. 228).

Количественный элементный анализ используют для определения органических и элементоорганических соединений, содержащих азот, серу, галогены, а также мышьяк, висмут, ртуть, сурьму и другие элементы.

Фармакопейный метод определения азота в органических соединениях известен как метод Кьельдаля. Он основан на сочетании минерализации органического вещества с последующим кислотно-основным титрованием. Используют для анализа азотсодержащих органических веществ, а также лекарственных веществ, содержащих аминный, амидный и гетероциклический азот. Определение проводится в несколько стадий. Существует упрощенный вариант метода, исключаящий минерализацию.

Метод сжигания в колбе с кислородом — перспективный в фармацевтическом анализе. Основан на разрушении органического вещества (сжигание в колбе с кислородом), растворении образовавшихся продуктов в поглощающей жидкости и последующим определении элементов, находящихся в растворе в виде ионов или молекул. Определение выполняют химическими или физико-химическими методами. Выявляют органические вещества, содержащие в молекуле галогены, серу, фосфор, азот и другие элементы. Преимущества метода — быстрота и отсутствие минерализации. ГФ рекомендует метод для определения йода в йодоорганических веществах. Однако исследования показывают, что он пригоден для определения многих других веществ.

Количественный элементный анализ галоген-, мышьяк- и ртутьсодержащих лекарственных веществ с предварительной минерализацией. ГФ рекомендует метод для определения йодосодержащих органических лекарственных веществ, основанный на минерализации и окислении образовавшегося иона йода в йодат-ион. Последний регистрируют, используя в качестве восстановителя йодит калия по общему принципу йодотометрии. Аналогично определяют галогены, мышьяк и ртуть.

Физические и физико-химические способы анализа. Эти методы приобретают все большее значение как неdestructивный анализ (без разрушения анализируемого объекта). Для его выполнения пригодны многие физические и физико-химические методы, такие как оп-

тические ЯМР-, ПРМ-, УФ- и ИК-спектроскопия, ГЖХ, ВЭЖХ и др. В фармацевтическом анализе эти методы классифицированы на следующие группы: оптические; основанные на поглощении излучения; основанные на испускании излучения; основанные на использовании магнитного поля; электрохимические; разделения; термические. Эти методы имеют ряд преимуществ перед химическими. Они основаны на использовании как химических, так и физических свойств веществ и в большинстве случаев отличаются экспрессивностью, возможностью унификации и автоматизации.

Оптические методы основаны на определении показателя преломления луча света в растворе испытуемого вещества (рефрактометрия), измерении интерференции света в растворе испытуемого вещества (интерферометрия), способности раствора вещества вращать плоскость поляризованного луча (поляриметрия).

Рефрактометрию используют для испытания подлинности лекарственных веществ, представляющих собой жидкости (диэтиламид никотиновой кислоты, метилсалицилат, токоферола ацетат), а также для внутриаптечного контроля лекарственных форм, в том числе двойных и тройных смесей.

Интерферометрический метод используют для анализа лекарственных препаратов, титрованных растворов и дистиллированной воды.

Поляриметрию применяют для анализа веществ, в молекуле которых имеется асимметричный атом углерода.

Помимо этих методов используют химическую микроскопию и др.

Методы, основанные на поглощении излучения (абсорбционные методы), используют свойства веществ поглощать свет в различных областях спектра.

Атомно-абсорбционная спектрофотометрия основана на использовании ультрафиолетового или видимого излучения резонансной частоты. Поглощение излучения вызывается переходом электронов с внешних орбиталей атомов на орбитали с более высокой энергией. Объектами, поглощающими излучение, являются газообразные атомы, а также некоторые органические вещества. Сущность этого метода состоит в том, что через пламя, в котором распыляется анализируемый раствор, проходит резонансное излучение от лампы с полым катодом. Это излучение попадает на входную щель монохроматора, причем из спектра выделяется только резонансная линия испытуемого элемента. Расчет концентрации производят с помощью специального уравнения. Имеются специальные атомно-абсорбционные спектрометры.

Ультрафиолетовая спектрофотометрия — наиболее простой абсорбционный метод анализа. Он разработан для анализа многих лекарственных веществ, методики которых изложены в различных НТД и ГФ.

Дифференциальные методы позволяют расширить область применения фотометрии в фармацевтическом анализе. Например, сущность метода дифференциальной спектрофотометрии и фотоколориметрии, включенного в ГФ, состоит в изменении светопоглощения анализируемого раствора относительно раствора сравнения, содержащего определенное количество испытуемого вещества.

Фотоколориметрический метод широко применяют в фармацевтическом анализе. В отличие от УФ-спектрофотометрии, определение в этом случае осуществляют в видимой области спектра, при этом вещество с помощью какого-либо реагента переводят в окрашенное соединение, а затем измеряют интенсивность окраски раствора в фотоколориметре. Метод включен в НТД для количественного определения ряда нитропроизводных (нитроглицерина, фурадонина, фуразолидона), а также витаминов (рибофлавина, фолиевой кислоты) и сердечных гликозидов (целанида). Разработаны многочисленные методики фотоколориметрического определения препаратов в лекарственных формах.

Кроме того, в фармацевтическом анализе используют фототурбидиметрию и фотонепелометрию, хронофототурбидиметрию, термонепелометрию и инфракрасную (ИК) спектроскопию и их различные модификации.

К методам, основанным на испускании излучения, относят фотометрию пламени, флуоресцентные и радиохимические методы.

Эмиссионная и пламенная спектрометрия включена в ГФ для качественного и количественного определения химических элементов и их примесей в лекарственных веществах. Измерение интенсивности излучения спектральных линий испытуемых элементов выполняют на пламенных фотометрах. Регистрирующими системами служат фотоэлементы, связанные с цифровыми и печатающими устройствами. Точность определения этими методами находится в пределах 1–4%, предел обнаружения может достигать 0,001 мкг/мл.

Люминесцентные методы основаны на измерении вторичного излучения, возникающего в результате воздействия света на анализируемое вещество. К их числу относят флуоресцентные методы, хемилюминесцентные методы, рентгенофлуоресценцию и др., для чего используют ряд приборов, например спектрофлуориметры, сравнивая на них показания испытуемых образцов со свидетелями (эталонными образцами).

К методам, основанным на использовании магнитного поля, относятся ЯМР- и ПМР-спектроскопии, масс-спектроскопия, отличающиеся высокой специфичностью, чувствительностью и возможностью анализировать многокомпонентные смеси, в том числе лекарственные формы без предварительного их разделения. При использовании данных методов подлинность лекарственных веществ может быть подтверждена либо по полному набору спектральных параметров, характеризующих структуру данного соединения, либо по наиболее характерным сигналам спектра. Подлинность можно установить с помощью стандартного образца, добавляя его количество к анализируемому раствору. Полное совпадение спектров анализируемого вещества и его смеси со стандартным образцом указывает на их идентичность. В специальных аннотациях изложены правила работы со спектрофотометрами и другой аппаратурой, используемой для этих методов, а также указаны лекарственные вещества, которые можно определять ими.

Электрохимические методы анализа основаны на электрохимических явлениях, происходящих в исследуемой среде и связанных с изменениями химической структуры, физических свойств или концентрации веществ.

Потенциометрия основана на измерении равновесных потенциалов, возникающих на границе между испытуемым раствором и погруженным в него электродом (ГФ, том 1, с. 611).

Амперометрическое титрование с двумя индикаторными электродами, или титрование «до полного прекращения тока», основано на использовании пары идентичных инертных электродов (платина, золото), которые находятся под небольшим напряжением. Часто используют для нитритойодометрического титрования. Точку эквивалентности находят по резкому увеличению силы тока, проходящего через ячейку (в течение 30 с) после добавления последней порции реагента (ГФ). Разновидностью этого метода является ионометрия с использованием ионоселективных электродов.

Полярография — метод анализа, основанный на измерении силы тока, возникающего на микроэлектроде при электровосстановлении или электроокислении анализируемого вещества в растворе. Электролиз проводят в полярографической ячейке, которая состоит из электролизера (сосуда) и двух электродов. Используют методы каллибровочных кривых, стандартных растворов и добавок.

Кроме того, из электрохимических методов можно использовать кондуктометрию, кулонометрию и метод диэлектрических измерений.

К методам разделения, которые часто используют в фармацевтическом анализе, относятся хроматография, электрофорез и экстракция.

Хроматографические методы разделения веществ основаны на их распределении между двумя фазами: подвижной и неподвижной. Подвижной фазой может быть жидкость или газ, неподвижной — твердое вещество или жидкость, адсорбированная на твердом носителе. Отношение скорости перемещения вещества к скорости перемещения растворителя обозначают R_f . Эта величина — константа вещества для данных условий разделения и используется для идентификации. Хроматография дает возможность наиболее эффективно осуществлять избирательное распределение компонентов анализируемого вещества (очень важно при исследовании смеси из нескольких веществ). По механизму процесса разделения хроматографические методы классифицируют на ионообменную, адсорбционную, осадочную, распределительную, окислительно-восстановительную хроматографию. По форме проведения процесса выделяют колоночную, капиллярную и плоскостную хроматографию. Подробное описание приборов и методик изложено в ГФ (том 1) и другой НТД.

К данным методам относят и газожидкостную (газовую) хроматографию (ГЖХ), основанную на распределении вещества между газовой и жидкой или твердой фазами, а также жидкостную хроматографию (ЖХ), отличающуюся от газовой тем, что подвижной фазой служит не газ, а жидкость. Вариантом последней ЖХ является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которую называют также жидкостной хроматографией высокого давления.

Широкое применение при анализе получила хроматография в тонком слое сорбента (ГФ, том 1), отличающаяся от хроматографии на бумаге тем, что процесс, протекающий при перемещении подвижной фазы, происходит на сорбенте, нанесенном тонким слоем на инертную поверхность, чем достигается высокая чувствительность, простота использования и устойчивость к температурным и химическим воздействиям.

Иногда для идентификации ряда лекарственных веществ сочетают ТСХ с ИК-спектроскопией, УФ-спектроскопией и другими методами и их модификациями.

Электрофорез на бумаге и в тонких слоях сорбента по технике выполнения и аналитическим возможностям сходен с ТСХ. В ГФ включен электрофорез как метод анализа, основанный на способности перемещения заряженных частиц в электрическом поле и их регистрации. Различают фронтальный, зональный электрофорез, им-

муноэлектрофорез и метод пептидных карт (сочетание бумажной и тонкослойной хроматографии с высоковольтным электрофорезом).

Термические методы анализа. В зависимости от природы веществ, температуры и условий нагревания в них могут происходить химические превращения, структурирование, термическая, окислительная или гидролитическая деструкция. Термическая деструкция сопровождается поглощением или выделением теплоты, а также выделением газов, которые можно фиксировать.

Термография позволяет оценить термическую стабильность по температурам термоэффекта связанного с деструкцией вещества, поэтому термический анализ находит применение в фармацевтической химии.

Термический анализ основан на точной (до 0,1°C) регистрации равновесного состояния между кристаллической и жидкой фазами анализируемого вещества. Основные недостатки этого метода: невозможность использования для исследования термолабильных веществ; значительные затраты времени; отсутствие должной воспроизводимости. Существует несколько модификаций метода: термомикроскопический метод; дифференциальный термический анализ; дериватография; дифференциальная сканирующая колориметрия; метод дифференциальной микроколориметрии, термофрактография и др.

Биологические методы анализа. Биологический контроль качества лекарственных средств обычно проводят по силе фармакологического эффекта или токсичности. Эти методы применяют тогда, когда с помощью химических, физических или физико-химических методов не удастся сделать заключение о чистоте или токсичности препарата или когда способ получения препарата не гарантирует постоянства активности (например, антибиотики). Биологические испытания проводят на животных (мыши, крысы, кролики, морские свинки, а также кошки, собаки, лягушки), отдельных изолированных органах (рог матки, часть кишки, кожа), отдельных группах клеток (культура клеток, форменные элементы крови) и на определенных сероварах микроорганизмов. Активность ряда препаратов при этом выражают в единицах действия (ЕД), например при определении гликозидов, антибиотиков и др.

Биологический контроль на сердечные гликозиды проводят как растительного сырья, так и самих препаратов, например разных видов наперстянки, горицвета, ландыша, строфанта, желтушника. Испытания проводят на лягушках, кошках и голубях, устанавливая соответственно лягушачьи (ЛЕД), кошачьи (КЕД) и голубиные (ГЕД) единицы действия. Одна ЛЕД соответствует дозе стандартного образ-

ца, вызывающей в условиях опыта систолическую остановку сердца у большинства подопытных стандартных лягушек (самцы массой 28–33 г). Одна КЕД или ГЕД соответствует дозе стандартного образца или испытуемого препарата из расчета на 1 кг массы животного, в том числе птицы, также вызывающего систолическую остановку сердца кошки или голубя. Содержание ЕД рассчитывают в 1 г растительного сырья или сухих концентратов, в одной таблетке или в 1 мл (в жидких лекарственных формах).

Испытание на токсичность проводят согласно ГФ, для чего отбирают по 2 флакона или 2 ампулы от каждой серии, содержащей не более 10 000 ЕД. Из партий большего количества отбирают по 3 ампулы (флакона) от каждой серии. Содержимое отобранных проб одной серии смешивают и испытывают на здоровых белых мышах массой 19–21 г. Раствор вводят в хвостовую вену пяти мышам и наблюдают за ними 48 ч. Препарат считается выдержавшим испытания, если в течение указанного времени не погибнет ни одна мышь. Если погибнет хотя бы одна мышь, испытание повторяют по определенной схеме. В статьях НТД указаны дозы введения раствора для каждого препарата. При повторении отрицательных результатов партия бракуется.

Испытания на пирогенность. Пирогенную реакцию (повышение температуры тела) вызывают живые и мертвые микроорганизмы (чаще грамотрицательные). Допустимо содержание, например, в изотоническом растворе натрия хлорида 10 микроорганизмов в 1 мл, а при введении не более 100 мл допускается 100 микроорганизмов в 1 мл. Испытанию на пирогенность подвергают воду для инъекций, инъекционные растворы, иммунобиологические лекарственные средства, растворители, используемые для приготовления инъекционных растворов, а также лекарственные формы, вызывающие пирогенную реакцию.

В ГФ включен биологический метод испытания на пирогенность, основанный на измерении температуры тела кроликов после введения в ушную вену испытуемых стерильных жидкостей. Отбор проб ведется так же, как при испытании на токсичность.

Испытуемые жидкости считают непирогенными, если сумма повышений температуры у всех трех кроликов меньше или равна 1,4°C. Если сумма температур превышает 2,2°C, то жидкость считают пирогенной, если меньше 2,2°C, то дальнейшее испытание проводят уже на восьми кроликах. Жидкость считают непирогенной, если сумма повышения температур у всех восьми кроликов не более 3,7°C.

В последнее время для определения пирогенности испытывают различные физические и физико-химические методы, например спектрофотометрию, полярографию и др.

На содержание веществ гистаминаподобного действия испытывают парентеральные лекарственные средства на взрослых кошках. Методика испытания подробно описана в НТД.

Микробиологический контроль проводят для нестерильных лекарственных средств (испытание на микробиологическую чистоту) и средств для парентерального введения (испытание на стерильность). Следует подчеркнуть исключительную важность проведения данных определений, поскольку они имеют жизненно важное значение.

Стандартные образцы — это вещества, с которыми сравнивают испытываемые лекарственные средства при проведении их анализа физико-химическими или биологическими методами. Их условно подразделяют на химические и биологические, но это не исключает использование их для различных методов как физико-химического, так и биологического анализа. В ГФ даны определения терминов «государственные стандартные образцы» (ГСО), «рабочие стандартные образцы» (РСО) и «стандартные образцы веществ-свидетелей» (СОВС). Активность или содержание вещества в процентах в ГСО принимается за 100, если нет других указаний на этикетке. Выпуск ГСО осуществляют в соответствии с требованиями ФС, которая разрабатывается и пересматривается предприятием-разработчиком. В качестве РСО используют образцы серийных лекарственных веществ, которые соответствуют требованиям ФС. Расчет количественного содержания препарата в лекарственной форме проводят по сравнению с РСО. В качестве СОВС используют ГСО, РСО и вещества, специально изготовленные в порядке, предусмотренном частной ФС. Некоторые особенности имеют стандартные образцы на антибиотики. При изготовлении стандартов для многокомпонентных антибиотических средств используют субстанции, соответствующие отдельным компонентам.

Аттестацией, хранением и реализацией стандартных образцов занимается ГНИИСКЛС. Такие стандартные образцы имеются для многих лекарственных веществ. Ряд аналогичных ветеринарных стандартных препаратов находится в ВГНКИ ветпрепаратов, позволяющих более объективно проводить идентификацию (качественную и количественную) лекарственных препаратов. В отличие от медицины, где условия анализа препарата излагаются в ФС, в ветеринарии эти сведения излагаются в ТУ, без которых не должен внедряться ни один новый лекарственный препарат.

1.1.3. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Особенности анализа лекарственных форм. Лекарственные формы можно классифицировать по агрегатному состоянию: твердые (порошки, таблетки, драже, гранулы); жидкие (растворы истинные и коллоидные, суспензии, эмульсии, капли); мягкие (мази, линименты, суппозитории, пилюли, капсулы желатиновые и др.); газообразные (аэрозоли, газы). Они могут содержать 1–3 и более компонентов, поэтому различают одно-, двух-, трех-, четырех- и т. д. компонентные лекарственные смеси. При оценке качества лекарственных форм на подлинность в однокомпонентных лекарственных формах обычно используют те же химические реакции, что и для соответствующих субстанций.

На чистоту испытывают только растворы для инъекций, устанавливая прозрачность и окраску (цветность) раствора, pH среды или щелочность (кислотность), а также допустимые пределы примесей тяжелых металлов. В этом плане неверной является трактовка, что если исходное лекарственное вещество соответствует требованиям по содержанию тяжелых металлов, то этому будет соответствовать и его лекарственная форма, ибо при приготовлении последней источниками загрязнения могут быть технологическое оборудование, тара, упаковка, вспомогательные средства и др.

Сложность выполнения количественного анализа зависит от числа компонентов. Даже однокомпонентные растворы могут содержать различные стабилизаторы (сульфат, гидросульфат натрия), антибактериальные добавки (бензойная кислота), то есть представлять собой многокомпонентные смеси. Все это следует учитывать при анализе.

При анализе таблеток, драже, гранул, мазей, пилюль и т. п., включающих даже одно лекарственное вещество, его, как правило, предварительно отделяют от основы или наполнителя. Газообразные лекарственные формы перед анализом пропускают через растворитель, а затем выполняют испытания с полученным раствором препарата.

Сложность анализа многокомпонентных форм состоит в том, что способы определения индивидуальных веществ не всегда дают положительные результаты, поскольку каждый из компонентов смеси и смесь в целом могут вызывать различные процессы взаимодействия (явления адсорбции, гидролиза и др.), поэтому очень важно выбрать условия, позволяющие анализировать одно лекарственное вещество в присутствии другого, или предварительно отделить их друг от друга.

Разделение ингредиентов — сложный процесс. Для этого необходимы (нередко трудоемкие) методы экстракции и разделения, по-

этому, где это возможно, желательно проводить анализ компонента(ов) в присутствии остальных компонентов, предварительно убедившись, что сопутствующие вещества не влияют на результаты анализа. Для этого можно проводить испытания на модельных смесях, которые готовят, отвешивая на аналитических весах навески каждого вещества, входящего в лекарственную форму, соблюдая технологию ее изготовления. Если положительных результатов получить не удастся, то необходима полная экстракция лекарственного вещества с последующим количественным определением. Выбор экстрагентов и оптимальных методик также проводится на модельных смесях, большинство из которых изложены в соответствующей НТД.

Нормативные требования к качеству лекарственных форм. Лекарственные формы изготавливают на заводах, фармацевтических фабриках (официальные лекарственные средства) и в аптеках (магистральные лекарственные средства). Контроль готовых лекарственных форм на фармацевтических предприятиях осуществляют в соответствии с требованиями НТД (ГФ, ФС, ВФС). В ГФ приведены общие статьи на лекарственные формы, в которых также описаны основные требования к их качеству, даны указания по проведению испытаний различных характеристик и параметров, указаны допустимые нормы отклонений массы, объема, размеров частиц и др. Здесь же изложены требования к их упаковке, маркировке и условиям хранения.

Коротко приведем основные испытания и требования к лекарственным формам.

Таблетки испытывают на распадаемость. Если нет других указаний в частной статье, то таблетки должны распадаться в течение 15 мин, а покрытые оболочкой не более чем за 30 мин. Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 ч в растворе соляной кислоты, но должны в течение 1 ч распадаться в растворе натрия гидрокарбоната. Прочность таблеток на истирание должна быть не менее 75%. Лекарственное средство, содержащееся в таблетке, должно растворяться в воде за 45 мин не менее чем на 75%. Среднюю массу определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Допускаются отклонения от средней массы: $\pm 7,5\%$ — для таблеток массой 0,1–0,3 г и $\pm 5\%$ — для таблеток массой 0,5 г и более. В таблетках также контролируют содержание талька и аэросила.

Гранулы — определяют размер с помощью ситового анализа. Размер должен быть 0,2–3 мм, а число более мелких и более крупных гранул не должно превышать 5%. Испытание распадаемости гранул проводят из навески 0,5 г так же, как и таблеток. Время распадаемо-

сти не должно превышать 15 мин. Определяют влагу. Для выявления содержания лекарственного вещества берут навеску не менее чем из 10 растертых гранул.

Капсулы — контролируют среднюю массу. Отклонение от нее каждой капсулы не должно превышать $\pm 10\%$. Подобно тому, как это проводят с таблетками, контролируют распадаемость и растворимость, а также определяют однородность дозирования для капсул, содержащих 0,05 г и менее лекарственного вещества. Количественное определение лекарственных веществ выполняют по специальным методикам, используя для этих целей содержимое от 20 до 60 капсул.

Порошки — устанавливают отклонения в массе дозированных порошков. Они могут быть $\pm 15\%$ при массе порошка до 0,1 г; $\pm 10\%$ — от 0,1 до 0,3 г; $\pm 5\%$ — от 0,3 до 1,0 г; $\pm 3\%$ — свыше 1,0 г.

Суппозитории — визуально определяют однородность на продольном срезе. Среднюю массу устанавливают взвешиванием с точностью до 0,01 г, отклонения не должны превышать $\pm 5\%$. Суппозитории, изготовленные на липофильных основах, испытывают на растворение. Данное испытание предназначено для определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из суппозитория на липофильной основе (ГФ). Суппозитории, изготовленные на гидрофильной основе, испытывают на растворимость, определяя время растворения при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, которое не должно превышать 1 ч. Количественное определение лекарственных веществ проводят по специальным методикам.

Настойки — определяют содержание спирта или плотность (ГФ). Содержание действующих веществ устанавливают с помощью специальных методик. Кроме того, определяют сухой остаток после выпаривания в бюксе 5 мл настойки досуха и высушивания его в течение 2 ч при $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$. В таком же объеме настойки после сжигания и прокалывания ее смеси с 1 мл концентрированной серной кислоты определяют содержание тяжелых металлов (ГФ).

Экстракты — как и в настойках, определяют плотность или содержание спирта, действующих веществ, тяжелых металлов. Устанавливают также сухую массу остатка, а в густых и сухих экстрактах — содержимое влаги (высушиванием в сушильном шкафу при $102,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$).

Аэрозоли — измеряют давление внутри баллона с помощью манометра при комнатной температуре (если пропеллентом служит сжатый газ). Проверяют упаковку на герметичность. В дозированных упаковках определяют среднюю массу препарата в одной дозе, отклоне-

ние в которой допускается не более $\pm 20\%$. Устанавливают процент выхода содержимого путем удаления его из баллона с последующим взвешиванием. Количественное определение вещества проводят в соответствии с требованиями частных статей ГФ. Отклонения от изложенных количеств не должны превышать $\pm 15\%$.

Мази — общим испытанием является метод определения размера частиц лекарственного вещества в мазах (ГФ). Используют биологический микроскоп, снабженный окулярным микрометром при увеличении окуляра 15 \times и объектива 8 \times . Допустимые размеры частиц и способы анализа активных веществ указаны в частных статьях.

Пластыри — состав, показатели качества, методики испытаний изложены в частных статьях.

Капли глазные испытывают на стерильность и наличие механических включений (ГФ). Количественное определение ингредиентов проводят по методикам, приведенным в частных статьях.

Инъекционные лекарственные формы — особого внимания требуют инъекционные лекарственные растворы, вводимые внутривенно в больших количествах. Используют такие характеристики, как внешний вид, в том числе окраска и прозрачность растворов, отсутствие механических примесей, апиrogenность, стерильность, объем раствора, количество в нем действующего вещества, pH и изотоничность плазме крови, упаковка, маркировка, объем наполнения ампул. Нормы допустимых отклонений указаны в частных статьях и ГФ. Кроме того, определяют содержание вспомогательных веществ; для некоторых из них (фенол, крезол, сульфиты, хлорбутанол) предусмотрены допустимые количества (от 0,2 до 0,5%). Требования к pH зависят от препарата, обычно его показатель может находиться в пределах от 3,0 до 8,0. На каждой ампуле (флаконе) указывают название лекарственного средства, его содержание (%) или активность (ЕД), объем или его массу, номер серии, срок годности. Проведение всех испытаний инъекционных лекарственных форм регламентировано НТД (ГФ, ФС и ВФС).

Анализ гомеопатических лекарственных средств весьма труден из-за высоких разведений лекарственных веществ. Если БАВ содержатся в настойках, эссенциях, мазах и других формах в разведениях до 2 С (2-сотенное) или 0,0001, то их анализ и стандартизация практически не отличаются от контроля качества лекарственных форм, используемых в аллопатической медицине. Лекарственные средства в разведении 2–3 С (10^{-4} – 10^{-6}) анализируют после проведения специальных приемов концентрирования с помощью упаривания, сжигания веществ с последующим определением одним из физико-химиче-

ских методов исходя из его разрешающей способности. При более чем 3 С-разведении (10^{-6}) достаточно установить подлинность лекарственного вещества, содержащегося в одной разовой или суточной дозе. При очень высоких разведениях (до 50 С или 10^{-10} – 10^{-100}) контроль качества гомеопатических средств существующими методами выполнить невозможно. Для таких лекарств контроль качества осуществляют на стадии получения, строго контролируя технологический процесс. Качество контролируют при закладке ингредиентов и фиксируют в акте загрузки. Каждый ингредиент подвергают предварительному анализу. Во всех перечисленных случаях для анализа и стандартизации гомеопатических лекарственных средств используют хроматографические (ГЖХ, ВЭЖХ), фотометрические, флуоресцентные и другие методы.

Фармакопейный анализ однокомпонентных лекарственных форм.

Основные этапы выполнения анализа. Систематизация сведений об испытаниях подлинности, чистоте и количественном определении однокомпонентных лекарственных форм позволяет сделать вывод об общих принципах оценки их качества.

Испытания на подлинность выполняют, как правило, с помощью химических реакций, указанных в ФС на индивидуальные вещества, входящие в состав данной лекарственной формы. Некоторые лекарственные вещества предварительно извлекают из лекарственной формы органическими растворителями.

Вещества в растворах для инъекций испытывают на подлинность так же, как индивидуальные лекарственные вещества. Таблетки и драже перед испытанием на подлинность растирают в порошок, взбалтывают с водой или другим растворителем и фильтруют. Затем с фильтратом проводят испытания, используя реакции, рекомендуемые ГФ для данного лекарственного вещества. При плохой растворимости процесс экстракции выполняют при нагревании до определенной температуры. Иногда реактив добавляют к порошку с остатком тертых таблеток или извлекают препарат и проводят испытание с остатком (после удаления органического экстрагента). Из мазей вещество предварительно экстрагируют эфиром или другим растворителем. Масляные растворы предварительно растворяют в бензоле, петролейном эфире, хлороформе или активное вещество извлекают смесью растворителей. Подлинность извлеченного вещества подтверждают либо по температуре плавления (самого препарата или его производного), либо цветными или осадочными реакциями, либо с помощью тонкослойной хроматографии.

Количественный анализ однокомпонентных лекарственных форм выполняют в несколько этапов: отбор пробы и взятие навески, подготовка лекарственной формы к анализу, извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы, создание условий, необходимых для анализа, выполнение необходимых измерений, обработка результатов измерений. Все они в той или иной степени регламентированы соответствующей НТД.

Отбор пробы и взятие навески твердых или жидких лекарственных форм проводят по общим правилам отбора проб. Таблетки (необходимое количество) и драже растираются, а затем из них берут навеску.

Подготовка лекарственной формы к анализу осуществляется растворением (иногда с нагреванием) навески, после чего отбирается аликвотная часть для проведения измерения. Растворитель выбирают с учетом растворимости лекарственного вещества и других компонентов лекарственной формы, а также используемого метода определения. Например, димедрол в таблетках количественно определяют методом нейтрализации в неводной среде, поэтому в качестве растворителя берут безводную уксусную кислоту. Для растворения жидких лекарственных форм чаще применяют воду, а масляных растворов — этиловый или метиловый спирт, бензол, петролейный эфир.

Извлечение лекарственного вещества из лекарственной формы бывает неизбежным, когда в лекарственной форме присутствуют ингредиенты, мешающие количественному определению лекарственного вещества, поэтому либо выделяют лекарственное вещество, либо отделяют мешающие компоненты, используя различные способы: фильтрование, центрифугирование, экстракцию, бумажную хроматографию, ТСХ и др.

Создание условий, необходимых для проведения анализа, диктуется методом, с помощью которого проводят исследования данной лекарственной формы. Например, для комплексонометрии создают необходимый показатель pH среды, для метода нейтрализации в неводных средах добавляют ацетат ртути (II) и т. д.

Выполнение измерений проводят гравиметрическим, титриметрическим, физико-химическим и биологическим методами. Все они были рассмотрены ранее. Однако из-за того, что на исследуемое вещество влияет ряд факторов (наполнители, стабилизаторы и др.), нередко используют не тот метод, который изложен в НТД для той же субстанции индивидуального вещества, а применяют различные модификации либо дополнительные методы, которые обычно изложены в частных статьях, а также в ГФ.

Обработка результатов измерений, то есть расчет концентрации лекарственного вещества в лекарственной форме имеет свои особенности. В ФС указаны нижний и верхний пределы содержания лекарственного вещества в граммах на определенное количество лекарственной формы. Для растворов приведены пределы содержания в 1 мл; для таблеток в пересчете на содержание в 1 таблетке, покрытой оболочкой; для мазей и присыпок даны пределы содержания лекарственного вещества в процентах.

Для расчета используют специальные формулы, разработанные или модифицированные для применяемых методов и изложенные в НТД.

Анализ многокомпонентных лекарственных форм. *Качественный анализ лекарственных форм*, содержащих различные лекарственные вещества, как уже указывалось ранее, затруднен из-за того, что один ингредиент может мешать обнаружению другого или реактив одновременно реагирует с несколькими компонентами. Поэтому, в отличие от анализа однокомпонентных лекарственных форм, возможны следующие варианты:

1) для идентификации подобраны специфические реакции (на ионы или функциональные группы), при выполнении которых обнаружению одного компонента не мешают другие;

2) используют реактив, который последовательно реагирует сначала с одним, а затем с другим компонентом. Например, раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте вначале дает синеволетовое (кодеин), а затем красное окрашивание (кислота ацетилсалициловая);

3) реактив взаимодействует с обоими компонентами, но продукты взаимодействия можно легко разделить. Например, анализ смеси натрия бензоата и натрия салицилата при воздействии раствором сульфата меди в присутствии хлороформа: хлороформный слой дает голубое окрашивание (бензоат-ион), водный — зеленое (салицилат-ион);

4) один из компонентов смеси в присутствии реактива дает цветную реакцию на другой компонент. Так можно обнаружить первичные ароматические амины, если в смеси присутствует резорцин (отпадает необходимость в добавлении β -нафтола);

5) при добавлении реактивов для обнаружения одного компонента последовательно открывают остальные. Например, обнаружение анестезина в смеси с натрия гидрокарбонатом и анальгином реакцией образования азокрасителя. После добавления соляной кислоты выделяются пузырьки газа (гидрокарбонат-ион), при последующем добавле-

нии раствора нитрита натрия появляется быстроисчезающее сине-фиолетовое окрашивание (анальгин) и, наконец, от добавления щелочного раствора (β -нафтола) смесь приобретает красный цвет (анестезин);

6) обнаружить один компонент в присутствии других невозможно без предварительного их разделения. Для разделения используют различные растворители и затем в экстрактах идентифицируют каждый из компонентов;

7) использование различных видов хроматографии (ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ) для разделения и последующей идентификации компонентов;

8) при анализе жидких лекарственных форм присутствие в них галеновых препаратов (настоек, экстрактов), а также настоев и отваров нередко мешает определению других ингредиентов. В данном случае также проводят экстракцию или разделение компонентов, в том числе с помощью хроматографии;

9) в некоторых случаях, например в присутствии настоя и настоек валерианы или пустырника, содержащиеся в них малые количества алкалоидов, тритерпеновых и других соединений не мешают идентификации других компонентов.

Количественный анализ лекарственных форм. Этот анализ лекарственных веществ в многокомпонентных смесях может быть выполнен без разделения компонентов смеси или после предварительного разделения.

Количественный анализ без разделения компонентов смеси можно выполнить при использовании титриметрических методов, основанных на различии свойств веществ, содержащихся в смеси (кисотно-основных свойств, констант комплексообразования, производений растворимости и др.). Чаще применяют методы, основанные на одновременном титровании суммы двух компонентов. Затем количественно определяют содержание одного из этих компонентов, используя методы, основанные на свойствах, присущих только данному веществу. Расчет проводят по разности между количеством миллилитров титрантов (одинаковой молярности), затраченных на первое и второе титрование. Например, смеси хлоридов (натрия, калия, кальция) или бромидов (натрия, калия) определяют аргентометрически (индикатор — хромат калия или бромфеноловый синий) по сумме их содержания. В этих же целях для других химических веществ используют методы нитритометрии, броматометрии или другие.

Комплексонометрию применяют тогда, когда один из компонентов смеси представляет собой соль кальция, магния, цинка, ртути или других тяжелых металлов. При этом используют различные приемы и индикаторы.

Кисотно-основное титрование смесей основано на различии констант диссоциации компонентов. Поэтому данный метод используют при наличии в смеси не только одного, но и нескольких компонентов с кислотно-основными свойствами. При этом можно варьировать индикаторами в следующих случаях:

1) если смесь содержит два компонента, значительно различающихся по основности, то используют два различных индикатора и последовательно титруют вначале один, а затем второй ингредиент. Так, титруют вначале кодеин кислотой с индикатором (метиловым красным), а затем амидопирин (индикаторная смесь метилового оранжевого и метиленового синего);

2) если один из компонентов представляет кислоту, а второй — соль или другое основание, то в одной навеске вначале титруют кислоту, а затем сумму образовавшейся соли или основания. Расчет выполняют по разности количеств затраченных титрованных кислоты и щелочи (например, смесь ацетилсалициловой кислоты с амидопирином);

3) при анализе смеси веществ, одно из которых не растворимо или мало растворимо в воде, используют несмешивающиеся или смешивающиеся растворители (воду и спирт) и соответствующие индикаторы;

4) при количественном определении двухкомпонентных смесей используют метод неводного титрования, применяя два способа. При одном из них титруют каждый из компонентов в том растворителе, в котором проявляются только его кислотные или основные свойства (так можно определять смеси кислоты и основания, кислоты и соли, основания и соли). Второй способ основан на дифференцированном титровании в одном растворителе обоих веществ, имеющих разные константы ионизации (смеси оснований с солями и смесь оснований);

5) последовательное титрование навески вначале в водной, а затем в неводной среде применяют, когда в состав бинарной лекарственной формы входят слабые основания (пуриновые алкалоиды) и алкалоиды с более сильными основными свойствами.

Количественный анализ смесей после разделения компонентов чаще используют для многокомпонентных препаратов, проводя разделение с помощью экстракции. При этом многие лекарственные вещества по различию растворимости можно распределить на группы.

Неорганические вещества, как правило, не растворимы в органических растворителях. Оксиды металлов не растворимы в воде, но растворимы в кислотах, соли большинства неорганических кислот и щелочных и щелочноземельных металлов, а также тяжелых метал-

лов (за исключением сульфата кальция и бария) хорошо растворимы в воде и т. д. Все эти сведения по растворимости тех или иных соединений имеются в НТД и справочной литературе, например во многих справочниках лекарственных препаратов.

Используя различия в растворимости лекарственных веществ, можно разделить компоненты следующими методами:

1) при наличии в смеси веществ, хорошо растворимых и нерастворимых в воде, разделение проводят растворением смеси в воде с последующей фильтрацией. На фильтре остаются нерастворимые вещества. Так отделяют от других компонентов растворимые в воде неорганические соли, соли органических кислот, соли азотсодержащих органических оснований;

2) вещества, растворимые в органических растворителях, не смешивающихся с водой (хлороформ, эфир), отделяют путем экстракции хлороформом или эфиром;

3) вещества, растворимые в органических растворителях, можно отделять от некоторых алифатических кислот и производных фенолов. Последние предварительным действием щелочей необходимо превратить в водорастворимые феноксиды (феноляты). Затем вещества, нерастворимые в воде, отделяют органическими растворителями, в которых они растворяются;

4) для отделения веществ, растворимых в хлороформе или эфире, от органических оснований последние предварительно нейтрализуют кислотами. Полученные соли оснований остаются в водном растворе;

5) соли органических оснований можно предварительно превратить в основания путем нейтрализации связанных кислот щелочами. Образующиеся органические основания затем экстрагируют хлороформом или эфиром.

Полученные вышеизложенными или другими методами компоненты определяют тем или иным титриметрическим методом. При разделении смесей, содержащих три компонента и более, нередко получают двухкомпонентные экстракты веществ с одинаковой растворимостью. Их анализируют методами осаждения или кислотно-основного титрования, последовательно определяя каждый из компонентов.

В частных статьях изложены и другие методы модификации для разделения и количественного определения лекарственных веществ многокомпонентных смесей с различными нюансами выполнения исследований.

Расчет содержания в лекарственных формах компонентов, определяемых различными методами титриметрического анализа (пря-

мое, обратное, заместительное, реверсивное титрования), производят определенными приемами для данного способа титрования.

Когда определение одного компонента в присутствии других доступными методами невозможно, используют различные приемы анализа и варианты расчетов. Наиболее часто в анализе многокомпонентных лекарственных форм применяют варианты определений по разности. Если один ингредиент титруют в сумме с другим, содержание которого определено иным методом, количество анализируемого компонента рассчитывают по определенной формуле. Таких формул предложено несколько для каждого конкретного случая и различных нюансов, возникающих при количественном определении многокомпонентных смесей.

Физико-химические методы анализа многокомпонентных лекарственных форм. Эти методы позволяют анализировать двух- и даже трехкомпонентные смеси без предварительного разделения с достаточной точностью. В этих целях практически используют те же методы с определенными модификациями, что и для анализа индивидуальных лекарственных веществ.

Количественный анализ смесей без предварительного разделения компонентов выполняют полярографией, спектрофотометрией и другими физико-химическими методами. Наиболее широко используют различные варианты спектрофотометрического метода.

Количественный анализ смесей после предварительного разделения компонентов, как правило, используют для многокомпонентных смесей. Растворение смеси основано на различии растворимости ее компонентов и осуществляется теми же способами, что и при титрометрических методах. Для экстракции используют эфир, хлороформ, растворы кислот, щелочей и др.

Метод экстракционной фотометрии позволяет выделить вещества из смеси с последующим количественным определением, например, препаратов алкалоидов. При этом возможно сочетание физико-химических методов с химическими.

Ионообменную хроматографию используют для разделения органических и неорганических смесей. После разделения на ионообменных колонках количественно определяют индивидуальные вещества титрометрическим или физико-химическими методами.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) особенно широко применяют при анализе лекарственных форм, содержащих практически все группы лекарственных веществ. Разделение с помощью ТСХ сочетают с количественным определением непосредственно на хроматограм-

мах или после элюирования веществ, используя для этих целей различные методы:

1) лекарственную форму хроматографируют, проявляют хроматограмму и проводят сравнительную оценку площади пятен анализируемого вещества и стандартного образца (так определяют пуриновые и опиные алкалоиды, токоферолы и др.);

2) сочетание разделения с помощью ТСХ и спектрофотометрического определения непосредственно на хроматограммах применяют для анализа смесей алкалоидов, сульфаниламидов, стероидных гормонов. Однако точность метода сравнительно мала;

3) измеряют интенсивность окраски пятна на хроматограмме, пользуясь денситометрическим методом, а также методами, основанными на измерении интенсивности отражения или флуоресценции. Способ применим для анализа витаминов, гликозидов;

4) элюируют лекарственные вещества из соответствующих зон тонкослойной хроматографии стандартного образца и лекарственной формы. Затем в каждом из элюатов устанавливают концентрацию веществ, используя для этого титриметрические оптические методы, полярографию и др.; объемными методами определяют в элюатах, например, барбитураты. Но чаще анализ веществ в элюатах проводят методами УФ-спектрофотометрии или фотокolorиметрии.

Разделения смесей достигают также с помощью капиллярного зонного электрофореза с флуориметрическим или электрохимическим детектором.

В последнее время для количественного анализа лекарственных форм, как и вообще для фармацевтического анализа, широко используют газожидкостную и жидкостную хроматографии, которые имеют ряд преимуществ перед ТСХ по более широкой аналитической возможности, в том числе и для определения трехкомпонентных смесей лекарственных веществ.

Сочетание химических и физико-химических методов нередко используют для анализа многокомпонентных смесей. Чаще применяют сочетание титриметрических методов с фотометрическими. Так, ксилоту ацетилсалициловую в смеси с фенацетином и кофеин-бензоатом натрия титруют гидроксидом натрия. Кофеин-бензоат натрия определяют косвенным комплексонометрическим методом, а фенацетин — колориметрическим по реакции с нитритом натрия и тимолом. При анализе смеси эфедрина, папаверина и натрия бензоата используют фотометрический метод для определения эфедрина, остальные компоненты титруют в неводной среде.

Перспективно комбинированное использование нескольких фотометрических методов для анализа многокомпонентных смесей, например сочетание производной и дифференциальной спектрофотометрии, а также ряда других методов.

Экспресс-анализ лекарственных средств. Этот вид анализа особенно необходим в аптеках, поскольку изготовление в них лекарств ограничено короткими сроками. Основные требования, предъявляемые к экспресс-анализу, — расход минимальных количеств лекарственных форм, простота и быстрота выполнения, достаточность и возможность проведения анализа без изъятия приготовленного лекарства. Поэтому для оценки качества лекарств в аптеках широко используют различные методы как качественного, так и количественного экспресс-анализа, с применением различных химических и физико-химических методов.

Качественный экспресс-анализ лекарственных форм отличается от макроанализа тем, что на его выполнение расходуется меньшее количество веществ и реактивов. Анализ растворов и порошков выполняют без предварительного выделения лекарственных веществ, когда наполнители не мешают проведению качественных реакций. Для выделения лекарственного вещества из таблеток, драже, мазей, суппозиторий бывает достаточно перемешивания или растирания с растворителем. При этом используют цветные или осадочные химические реакции на соответствующие катионы, анионы неорганических или функциональные группы органических веществ. Анализ выполняют капельным методом, при котором расходуется от 0,001 до 0,01 г порошка или 1–5 капель жидкости.

Цветные реакции выполняют на фильтрованной бумаге или в фарфоровых чашках, а осадочные — на часовых стеклах. Чувствительность реакций, выполняемых на фильтрованной бумаге, можно повысить, используя такие физические явления, как поверхностное натяжение, капиллярность, адсорбция, диффузия. Например, за счет различия в скорости диффузии растворенных компонентов смеси можно одновременно идентифицировать два или даже три вещества без их разделения. Они образуют с реактивом окрашенные кольца, отличающиеся по цвету и расположенные на различном расстоянии от центра. Избирательность цветных реакций можно повысить обработкой фильтрованной бумаги парами летучих веществ.

Иногда одним реактивом можно обнаружить два ингредиента. Например, действуя окислителями, можно последовательно открывать бромиды и йодиды, раствором хлорида железа (III) — бензоаты и салицилаты и т. д. Можно подобрать реактив, который с одним лекар-

ственным веществом, содержащимся в смеси, образует окрашенное соединение (растворимое или нерастворимое в воде), а с другим выделяет газообразный продукт (действие серной кислоты на смесь, содержащую гидрокарбонат и алкалоиды).

При невозможности выполнения анализа без разделения компонентов используют те же принципы разделения, что и при макроанализе. Они основаны на различии в растворимости веществ. С помощью воды, этилового спирта, ацетона, хлороформа можно разделять смесь, состоящую из веществ, растворимых и нерастворимых в указанных растворителях. Растворы кислот, щелочей, буферные растворы позволяют последовательно извлекать из смеси вещества, различающиеся по кислотно-основным свойствам. Идентификацию выделенных индивидуальных веществ осуществляют теми же реакциями, которыми испытывают на подлинность субстанции.

Качественный экспресс-анализ веществ, содержащихся в мазях, суппозиториях и пастах, обычно выполняют смешиванием и растиранием на стеклянной пластинке с соответствующим реактивом, или препарат предварительно обрабатывают спиртом, бензолом, эфиром или хлороформом для растворения основы — жиров и вазелинов (если первый способ не дает положительных результатов). Можно также из мази или пасты извлекать лекарственное вещество водой или растворами кислот и щелочей при слабом подогревании. Иногда сочетают оба эти способа. Если компоненты нерастворимы в воде, то мазевую основу растворяют в эфире, бензине или хлороформе. Затем фильтруют, и остаток на фильтре растворяют, подбирая для этого соответствующий растворитель. Полученные экстракты анализируют теми же методами, что и сухие или жидкие лекарственные формы.

Для качественного экспресс-анализа в условиях аптеки используют физические и физико-химические методы, которые применяют в обычном анализе в различных модификациях.

Количественный экспресс-анализ выполняют титриметрическими или физико-химическими методами, которые также отличаются от проведения макроанализа.

Титриметрический экспресс-анализ отличается от макрометодов расходом меньших количеств анализируемых форм (0,05–0,1 г порошка или 1–3 мл раствора). Это позволяет анализировать лекарственную форму без изъятия, то есть контролировать качество того лекарства, которое отпускается больному. На выполнение анализа затрачивается минимальное время, так как используются методики, не требующие, как правило, процессов извлечения, выпаривания, фильтрования. Навески порошка или объем жидкой лекарственной

формы берут с таким расчетом, чтобы на определение расходовалось не более 2 мл 0,1 М титрованного раствора. Из твердых лекарственных форм вначале получают раствор. При необходимости жидкие лекарственные формы предварительно разбавляют. Навеску мази, если основа не мешает определению, растворяют в 3–5 мл этанола или эфира, а затем титруют. Для уменьшения раствора анализируемого вещества и реактивов в количественном экспресс-анализе используют не только 0,1, но и 0,02 и 0,01 М титрованные растворы. Чтобы упростить расчеты, титрованные растворы готовят точной нормальности (из фиксаналов). При этом используют аналогичные методы, применяемые в макроанализе с акцентом на неразделение компонентов. Для упрощения расчетов можно пользоваться так называемыми факторами титрования (Φ), значение которых вычисляют в процентах и граммах по специальным формулам ($\Phi = T \cdot 100/a$ и $\Phi = Tb/a$), в которых фактор титрования включает навеску (a) и титр исследуемого вещества (T). Последующий расчет концентрации (K) или массы сводится к вычислению произведения ΦVK , а для титрованных растворов с $K = 1$ — к произведению ΦV .

Важным этапом внутриаптечного контроля является оценка качества концентрированных растворов (концентратов). Концентраты подвергаются обязательному количественному анализу во всех аптеках. Они содержат одно лекарственное вещество и анализируются как обычный водный раствор высокой концентрации, который перед определением разбавляют. Для облегчения расчетов титрометрического экспресс-анализа концентратов разработаны специальные таблицы.

И при количественном экспресс-анализе кроме химических используют *физико-химические методы*, например рефрактометрию. Ее применяют для количественного экспресс-анализа глюкозы, кислот (борной, аскорбиновой, никотиновой), солей неорганических и органических кислот (калия и натрия бромиды, хлориды, йодиды, кальция хлорид и глюконат, калия ацетат, натрия тетраборат, тиосульфат, гидрокарбонат, цитрат, бензоат, салицилат), водорастворимых натриевых солей сульфаниламидов. Более точные результаты достигаются, если концентрация лекарственного вещества выше 5%. Иногда при анализе многокомпонентных смесей рефрактометрию сочетают с титриметрическими методами.

Кроме того, в аптечном количественном экспресс-анализе используют интерферометрический метод, отличающийся от титрометрических небольшим количеством испытуемого объекта. Интерферометрия основана на измерении показателей преломления рас-

творов, но, в отличие от рефрактометрии, измеряется разность показателей преломления n испытуемого вещества и эталона с известной величиной n_0 . Расчет концентраций в интерферометрическом анализе выполняют по калибровочным графикам или по формуле. Метод применяют для количественного экспресс-анализа неорганических веществ, а также гидроклоридов алкалоидов (пилокарпина, эфедрина, папаверина) и органических оснований (новокаина, дикаина, димедрола, дибазола) и др.

Для определения веществ, обладающих флуоресценцией, используют количественное флуориметрическое определение, а также фотокolorиметрию или визуальную colorиметрию и дифференциальный фотометрический метод с использованием заменителей растворов сравнения. Последний метод весьма перспективен. Имеются и другие физико-химические методы, которые можно использовать в аптечном количественном экспресс-анализе лекарственных веществ.

По всей видимости, целесообразно взять эти методы на вооружение ветеринарным фармацевтам, а также контролирующим ветеринарным органам, в которых должны быть подготовленные для этого дела специалисты.

1.2. СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

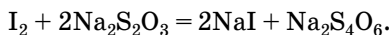
1.2.1. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

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

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

Йод летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления $113-114^\circ\text{C}$, мало растворим в воде, растворим в органических растворителях. Подлинность йода и его лекарственных форм устанавливают реакцией взаимодействия йода и крахмального клейстера с образованием

продукта синего цвета. Количественно йод определяют титрованием тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



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

На основе йода получены другие антисептики.

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

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

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

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

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

Испытания на подлинность галогенидов основаны на реакциях с соответствующими катионами и анионами (ГФ).

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

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

При испытании на чистоту следует контролировать допустимые пределы примесей бромат-, йодат-, цианид-, тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов. Примесь броматов обнаруживают добавлением серной кислоты (желтое окрашивание). Аналогично устанавливают примесь йодатов. Примесь тиосульфат- и сульфит-ионов обнаруживают реакцией с раствором йода (в присутствии крахмала — синее окрашивание). Нитрат-ионы регистрируют по реакции образования аммиака с цинковыми или железными опилками в щелочной среде (аммиак окрашивает влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет).

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

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

Препараты кислорода, водорода и серы. Кислород. В промышленности его получают путем фракционного разделения предварительно сжиженного воздуха и электролизом воды. Как лекарственное

средство кислород включен в ГФ. Представляет собой газ. Перед использованием с лечебной целью его подвергают очистке, пропуская через раствор щелочи, а затем через воду.

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

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

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

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

Воду очищенную получают дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом и другими способами. Ее испытывают на чистоту в соответствии с требованиями ФС; рН определяют потенциометрическим методом. Сухой остаток не должен превышать 0,001%. Его устанавливают выпариванием досуха 100 мл воды. Затем высушивают при 100–150°C до постоянной массы, взвешивают и рассчитывают его массовую долю (%). Испытание на восстанавливающие вещества выполняют путем кипячения в течение 10 мин смеси, состоящей из 100 мл воды, 2 мл разведенной серной кислоты и 1 мл 0,01 М свежеприготовленного раствора перманганата калия. Должно сохраняться розовое окрашивание.

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

Испытания на хлориды, сульфаты, соли кальция и тяжелые металлы проводят в соответствии с требованиями ГФ «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

Воду очищенную применяют для приготовления неинъекционных лекарственных средств. Используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях, не изменяющих свойств воды и защищающих от микробного загрязнения. Вода очищенная, простерилизованная в течение 8 мин при 120°C, имеет срок годности 30 сут. при 25°C.

Вода для инъекций должна выдержать испытания для воды очищенной и быть апиrogenной, не содержать антимикробных веществ и других добавок. Ее подвергают испытанию на пирогенность и механические включения (ГФ). Срок хранения не более 24 ч.

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

В ряде случаев, в том числе и при получении воды очищенной, определяют не каждую из органических примесей, а используют унифицированный показатель чистоты в отношении органических растворителей, названный «общий органический углерод». Для этого применяют специальные анализаторы углерода, принцип работы которых основан на высокотемпературном каталитическом окислении пробы до диоксида углерода и последующем его восстановлении до метана, количество которого измеряют на пламенно-ионизационном детекторе (используют в Японии).

Препараты пероксида водорода. Различают жидкие (3%-ный раствор) и твердые (магния пероксид, гидроперит) препараты пероксида водорода. В ГФ включены: *раствор водорода пероксида и магния пероксид*, применяют и гидроперит. Магния пероксид выделяет пероксид водорода при растворении в растворах минеральных кислот: $MgO_2 + 2HCl = MgCl_2 + H_2O_2$; гидроперит образует водорода пероксид в воде. Производством водорода пероксида осуществляют электролизом 40–68% растворов серной кислоты при 5–8°C. Таким образом получают разбавленные растворы препарата, которые при перегонке в вакууме при 70°C доводят до концентрации 30–60%. Мировое промышленное производство (до 80%) водорода пероксида осуществля-

ют путем автоокисления воздухом производных алкилантрагидрохинонов — 2-этил-, 2-третбутил- и 2-пентилантрагидрохинонов. Магния пероксид получают при взаимодействии оксида магния с водорода пероксидом, а гидроперит — при взаимодействии эквимолекулярных количеств мочевины и водорода пероксида с добавлением 0,08% -ного раствора лимонной кислоты (консервант).

Водорода пероксид — очень слабая кислота, проявляющая как окислительные, так и восстановительные свойства. Устойчива в чистом виде в водных растворах, однако присутствие солей тяжелых металлов, диоксида марганца, следов щелочей, окислителей и восстановителей, даже попадание пылинок и соприкосновение с шероховатой поверхностью резко ускоряют процесс ее разложения и, если растворы имеют высокую концентрацию, может произойти взрыв.

Для установления подлинности препаратов водорода пероксида используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и пероксида хрома), растворимых в эфире. Количественную оценку твердых и жидких препаратов проводят, используя либо восстановительные, либо окислительные свойства водорода пероксида.

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

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

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

Фармакопейный натрия тиосульфат представляет собой кристаллогидрат. Он очень легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле. Препарат дает характерные реакции на натрий-ион, его обнаруживают по образованию опалесценции (вследствие выделения серы) и появлению запаха (диоксида серы) при добавлении к раствору препарата соляной кислоты. Для испытания подлинности и

количественного определения используют окислительно-восстановительную реакцию натрия тиосульфата с йодом.

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

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

Препарат используют как противотоксическое (антидотное) и десенсибилизирующее средство при отравлениях цианидами, ртутью, мышьяком, таллием, свинцом и при аллергических состояниях.

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

Серу очищенную получают из серного цвета (самородная руда) путем тщательной очистки от примесей, особенно от токсичных — сульфида мышьяка, сернистой и серной кислот. Серу осажденную получают путем тщательного размалывания очищенной серы или кипячением в присутствии гидроксидов. Сера очищенная нерастворима в воде, мало растворима в эфире, а сера осажденная нерастворима в воде, растворима в жирных маслах (при нагревании на водяной бане) и при кипячении в смеси с раствором гидроксида натрия и этанола.

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

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

тивность. Внутрь назначают в качестве противоглистного средства при энтеробиозе и как легкое слабительное.

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

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

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

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

Назначают внутрь, подкожно, внутривенно как коронарорасширяющее средство при стенокардии.

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

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

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

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

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

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

Уголь, карбонаты и гидрокарбонаты. Уголь активированный.

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

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

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

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

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

Испытания этих солей на подлинность основаны на химической реакции разложения минеральной кислотой (например, соляной). Бывает важно в условиях аптеки отличить натрия карбонат от натрия

гидрокарбоната, учитывая сходство физических и химических свойств. Для этого к раствору соли добавляют индикатор фенолфталеин. При этом 0,1 М раствор карбонатов приобретает красное окрашивание, а аналогичный раствор натрия гидрокарбоната остается бесцветным или становится слабо-розовым.

Получают гидрокарбонат при насыщении очищенного кристаллического карбоната натрия диоксидом углерода.

Подлинность натрия гидрокарбоната устанавливают по наличию иона натрия и гидрокарбонат-иона. Последний обнаруживают по реакции разложения разведенной кислотой и выделению пузырьков газа.

Количественное определение проводят титрованием (предварительно прокипяченного раствора препарата) 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). Аналогичные способы используют для испытания на подлинность и для количественного определения карбонатов (калия, лития).

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

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

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

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

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

Оба препарата растворимы в воде, кислота борная еще и в этаноле.

Подлинность препаратов бора устанавливают по реакции образования в присутствии этанола борноэтилового эфира. Если смесь поджечь, этанол горит пламенем, окаймленным зеленым цветом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При хранении следует учитывать высокую гигроскопичность.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Препараты соединений ртути. Ртуть образует два ряда солей: соли ртути (I), имеющие катион $(\text{Hg}_2)^{2+}$, и соли ртути (II), имеющие катион Hg^{2+} . Каждая из этих форм образует оксиды. В настоящее время

сохранили свое значение три препарата ртути: *ртути оксид желтый*, *ртути амидохлорид* и *ртути дихлорид*. Ртути дихлорид получают при нагревании до 335–340°C смеси паров ртути и газообразного хлора: $\text{Hg} + 2\text{Cl} = \text{HgCl}_2$. Из ртути дихлорида получают другие соединения ртути. Физические свойства препаратов отличаются друг от друга.

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

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

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

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

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

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

Для установления подлинности препарата используют свойство меди легко восстанавливаться из соединений. В качестве восстановителя используют железную пластинку, которая при соприкосновении с растворами меди сульфата покрывается красным налетом металлической меди.

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

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

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

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

Количественно препарат определяют тиоцианатометрическим (роданометрическим) методом.

Хранят по списку А в хорошо укупоренной таре.

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

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

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

сацианоферрата калия. Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария.

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

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

Из препаратов железа известны его сочетания с сахаром — ферум-лек (железо с мальтозой) для внутривенного применения при гипохромных анемиях и целый ряд лекарственных форм, в которые входят железо (II) и железо-ионы (III): феррокомплекс (железо с аскорбиновой кислотой); таблетки феррокаль; ферроглюкин и др.

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

- *натрия нитропруссид* (нанипрус), представляющий собой натрия нитрозилпентоцианоферрат, проявляющий гипотензивное действие. Выпускают в ампулах (сухой порошок для растворения в воде для инъекций). Вводят внутривенно;
- *платин* — оказывает противоопухолевое действие. Хранят по списку А;
- *кризанол* — смесь из 70% ауротиопропанол сульфоната кальция и 30% глюконата кальция. Содержит 33,5% золота. Применяют внутримышечно 5%-ную взвесь в масле для инъекций при лечении ревматоидного артрита, красной волчанки.

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

Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от количества радиоактивного вещества, типа и энергии излучения, периода полураспада, физико-химических свойств, путей введения или проникновения в организм. Радиоактивные изотопы могут накапливаться в определенных органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Присутствие радиоактивного элемента в том или ином органе легко установить по интенсивности излучения с помощью счетчика (радиометра). Из организма эти препараты выводятся

постепенно через желудочно-кишечный тракт (до 90%) или через почки до (10%), значительно реже — через слизистую оболочку рта, кожу, потовые и молочные железы. Эти свойства послужили основой для применения радиоактивных изотопов, обладающих бета- и альфа-излучением, в качестве диагностических (болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени и др.) и лечебных средств (злокачественные образования).

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

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

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

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

Особенности стандартизации радиоактивных препаратов. Особенности качественной и количественной оценки радиоактивных препаратов заключаются в использовании не только химических и физико-химических методов, но и радиометрического анализа. Расчет содержания радиоактивных элементов весьма сложен. Поэтому для качественного и количественного анализов радиофармацевтических препаратов используют сравнительный способ расчета активности испытуемого препарата и образца источника излучения (эталоны)

в идентичных условиях. Так определяют удельную и относительную активности по сравнению с эталоном.

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

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

Фармакопейные радиоактивные препараты. В ГФ включены инъекционные растворы радиоактивных препаратов: *раствор натрия фосфата*, меченного по фосфору 32 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4^{32}\text{P}$), и *раствор натрия о-йодгиппурата*, меченного по йоду 131. Их стандартизация осуществляется в соответствии с требованиями общей статьи ГФ и частными ФС.

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

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

1.2.2. ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1.2.2.1. АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АЛКАНЫ)

Предельные углеводороды и их галогенопроизводные. *Препараты предельных углеводородов.* Предельные (насыщенные) углеводороды, или алканы, представляют собой гомологический ряд соединений углерода с водородом с общей формулой $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$. Эти соединения входят в состав природного газа, нефти и др. Их физические свойства

зависят от числа атомов углерода в молекуле. Низшие члены этого ряда — метан, этан, пропан, бутан — газообразные вещества; от пентана C_5H_{12} до гептадекана $C_{17}H_{36}$ — жидкости при ($20^{\circ}C$); при более высоких содержаниях углерода — твердые тела.

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

Свойства этих препаратов зависят от числа атомов углерода. Масло вазелиновое — бесцветная маслянистая жидкость, вазелин — маэобразная масса белого или желтого цвета, парафин — плотная просвечивающаяся масса белого цвета. При температуре $20^{\circ}C$ не имеют запаха и вкуса. Растворимы в эфире, хлороформе, бензине. Смешиваются с жирами и жирными кислотами.

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

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

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

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

По физическим свойствам это прозрачные, бесцветные, летучие жидкости с низкой температурой кипения (хлорэтил — $12-13^{\circ}C$; фторотан — $49-51^{\circ}C$, хлороформ — $59,5-62^{\circ}C$). Мало растворимы в воде, но смешиваются со спиртом и эфиром, а хлороформ и фторотан — со многими эфирными и жирными маслами.

Для открытия в них хлоридов используют раствор нитрата серебра, а также реакцию, основанную на образовании окрашенного в крас-

но-фиолетовый цвет соединения после нагревания со смесью 10% -ного раствора гидроксида натрия и пиридина.

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

Хранят в склянках оранжевого стекла, тщательно закупоренными. Используют для ингаляционного наркоза и местно (хлороформ).

Спирты. В фармацевтической практике важное значение имеют одноатомный спирт — *этиловый* и трехатомный — *глицерин*. Спирт этиловый получают брожением, а глицерин — омылением жиров.

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

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

Для испытания на подлинность спирта этилового используют реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой. Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Идентифицировать спирт этиловый можно также по реакции образования йодоформа.

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

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

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

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

Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов взаимодействия с хромотроповой

или салициловой кислотами в присутствии концентрированной серной кислоты. ГФ рекомендует использовать салициловую кислоту (красное окрашивание). Подлинность хлоралгидрата устанавливают по образованию хлороформа под действием гидроксида натрия; выделившийся при этом хлороформ обнаруживают по запаху, помутнению жидкости или цветным реакциям.

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

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

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

Гексаметиленetetрамин — это гетероциклическое соединение, производное 1,3,5-триамина. Источник его получения — раствор формальдегида. По фармакопее его подвергают очистке активированным углем. Препарат хорошо растворим в воде, очень мало — в эфире. Характерное свойство — способность возгоняться без плавления. В воде имеет щелочную реакцию.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Простые эфиры. Простые эфиры (этеры) представляют собой кислородсодержащие органические соединения с общей формулой $R-O-R_1$.

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

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

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

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

Препараты простых арилатифатических эфиров. Арилатифатические соединения характеризуются наличием ароматических радикалов в молекулах алифатических соединений. К этой группе относится фармакопейный препарат димедрол, который получают из бензгидрола. Препарат очень легко растворим в воде, легко — в этаноле и хлороформе, очень мало — в эфире.

Для испытания на подлинность используют УФ-спектроскопию 0,05%-ного раствора в этаноле (область от 240 до 280 нм). Под действием концентрированной серной кислоты димедрол образует оксониевую соль, окраска которой из ярко-желтой постепенно переходит в кирпично-красную. При добавлении воды окраска исчезает. Количественное определение димедрола, подобно другим гипохлоридам органических оснований, выполняют методом неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксус-

ной кислоты после добавления ацетата ртути (II) (индикатор кристаллический фиолетовый). Кроме того, димедрол можно определять алкалиметрическим, йодхлорометрическим и аргентометрическим методом.

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

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

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

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

Хранят в хорошо укупоренной таре: апрофен — по списку Б, а метацин — по списку А.

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

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

Нитроглицерин представляет собой маслянистую жидкость, эринит — кристаллическое вещество. Оба препарата растворимы в этаноле и других органических растворителях. В воде нитроглицерин мало растворим, эринит практически нерастворим.

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

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

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

Используют в качестве коронарасширяющих средств.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хранят в хорошо укупоренной таре; кислоту аминокaproновую, фенибут и ацетилцистеин — по списку Б.

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

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

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

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

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

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

Производные полиоксикарбоновых и полиамино-поликарбоновых кислот. Производные ненасыщенных полиокси- γ -лактонов. Основной представитель группы — *кислота аскорбиновая*, являющаяся γ -лактоном. Промышленный способ получения основан на синтезе из *D*-глюкозы, которую восстанавливают в *D*-сорбит каталитическим гидрированием. В небольших количествах можно получать из шиповника.

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

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

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

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

Препараты полиаминополикарбоновых кислот. К этой группе препаратов относят некоторые комплексообразующие соединения (комплексоны). Комплексообразующий анион этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) входит в состав применяемых в лечебной практике *динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и динатриево-кальциевой соли ЭДТА*, являющейся частью *тетацина кальция*. Этилендиаминтетрауксусную кислоту в виде тетранатриевой соли получают путем добавления цианида натрия и формальдегида к раствору этилендиамина.

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

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

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

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

1.2.2.2. АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (АРЕНЫ)

Фенолы и их производные. Фенолы представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле (бензольное кольцо) одну или несколько гидроксильных групп (–ОН). По числу этих групп различают одноатомные, двухатомные и трех-

атомные фенолы. В лечебной практике используют *фенол чистый*, *тимол*, *резорцин*. Исходный продукт синтеза фенолов — бензол.

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

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

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

Хранят в хорошо укушенной таре.

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

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

Синтетическим аналогом витаминов К является викасол, который получают из β-метилнафталина (продукт производства коксохимической промышленности).

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

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

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

Полиоксиполикарбонильные производные ароматического ряда. Антибиотики тетрациклинового ряда и их полусинтетические аналоги. Тетрациклины входят в группу полиоксиполикарбонильных соединений, основной химической структурой которых является частично гидрированный цикл тетрацена (нафтацена) — четыре бензольных кольца. В лечебной практике используют *тетрациклин*, *тетрациклина гидрохлорид*, *окситетрациклина дигидрат*, *окситетрациклина гидрохлорид*, *морфоциклин*, *метациклин*, *доксциклин* и другие препараты. Их получают биосинтетическим и полусинтетическим путем. В воде растворимы соли тетрациклинов.

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

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

Биологическую активность тетрациклинов определяют способом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ).

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

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

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

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

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

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

Хранят по списку А.

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

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

Подлинность рифампицина устанавливают по идентичности ИК-спектров 4%-ного хлороформенного раствора антибиотика и стандартного образца в области от 4000 до 700 см⁻¹. В этих же целях используют УФ-спектрофотометрию. Активность определяют методом диффузии в агар с тест-культурой.

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

Ароматические кислоты и их соли. Ароматические кислоты — производные ароматических углеводородов, у которых в бензольном ядре один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами (—COOH).

В качестве лекарственных веществ и исходных продуктов синтеза наибольшее значение имеют кислоты *бензойная* и *салициловая* (*фенолокислота*). Наличие ароматического ядра в молекуле усиливает кислые свойства вещества. В лечебной практике применяют также *натрия бензоат* и *натрия салицилат*.

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

Кислоты мало растворимы в воде (в кипящей воде растворимы), легко — в этаноле и эфире. Кислота салициловая умеренно раствори-

ма в хлороформе. Соли кислот легко растворимы в воде, натрия салицилат растворим, а бензоат натрия умеренно растворим в этаноле.

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

Количественное определение бензойной и салициловой кислот по ГФ основано на использовании метода нейтрализации. Препараты растворяют в этаноле и титруют (индикатор — фенолфталеин). Натрия бензоат и натрия салицилат количественно определяют методом нейтрализации титрованным раствором соляной кислоты, используя смешанный индикатор (смесь равных количеств метилового оранжевого и метиленового синего).

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

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

Препараты сложных эфиров салициловой кислоты. В ГФ включены три препарата из сложных эфиров салициловой кислоты: *кислота ацетилсалициловая, метилсалицилат и фенолсалицилат*. Для их получения используют общие способы синтеза сложных эфиров. Промышленный способ получения кислоты ацетилсалициловой основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. Сложные эфиры — метилсалицилат и фенолсалицилат образуются при взаимодействии

карбоксильной группы салициловой кислоты с метиловым спиртом и фенолом. Метилсалицилат получают нагреванием смеси салициловой кислоты с избытком метанола в присутствии концентрированной серной кислоты. Фенилсалицилат получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и трихлороксида фосфора (V).

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

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

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

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

Препараты — производные амида салициловой кислоты. К данной группе относятся *салициламид*, *оксафенамид*, *фенасал*. Исходные продукты их синтеза — сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат, фенилсалицилат).

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

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

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

Ацетаминопроизводные ароматического ряда. По химической структуре и фармакологическим свойствам препараты этого ряда можно разделить на производные *n*-аминофенола и диалкиламиноацетанилида. Первые обладают жаропонижающим и болеутоляющим, а вторые — местноанестезирующим действием.

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

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

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

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

Производные диалкиламиноацетанилида. В анестезиологии применяют *тримекаин* и *лидокаин* (*ксикаин*). Представляют собой белые или с желтоватым оттенком порошки, легко растворимые в воде, этаноле и хлороформе.

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

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

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

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

Исходным продуктом всех этих препаратов служит *n*-нитробензойная кислота. При производстве анестезина используют метод, основанный на ацилировании этанола с помощью *n*-нитробензойной кислоты с последующим восстановлением полученного этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты до анестезина. Способ получения новокаина основан на переэтерификации анестезина (3-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия).

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

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

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

Хранят в хорошо укупоренной таре, дикаин по списку А, остальные — по списку Б. Используют как анестетики, за исключением новокаинамида (антиаритмическое средство).

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

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

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

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

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

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

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

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

Для количественного определения натрия пара-аминосалицилата ГФ рекомендует нитритометрию с внешним индикатором (йодкрахмальной

бумагой). Определение можно также выполнить броматометрическим и йодхлорометрическим методами подобно определению *п*-аминобензойной кислоты. Имеются и другие способы. Бепаск количественно определяют по иону кальция трилонометрическим методом. Препарат предварительно сжигают и прокаливают в муфеле.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Производные амидов сульфаниловой кислоты. Сульфаниламиды являются производными *n*-амидобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты). Их классифицируют по характеру радикалов. Первый амид сульфаниловой кислоты был синтезирован в 1908 г. (Гельмо), но только в 1935 г. Домагк установил антимикробные свойства прontosила (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты). Сульфаниламиды обладают не только структурным, но и геометрическим сходством с *n*-аминобензойной кислотой (рис. 1).

Синтез сульфаниламидных препаратов осуществляют по общей схеме получения амидов сульфокислот. Исходные продукты синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу. Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. На последнем этапе синтеза ацилированный амин гидролизуют, получая первичный амин. Наиболее рациональным и экономичным

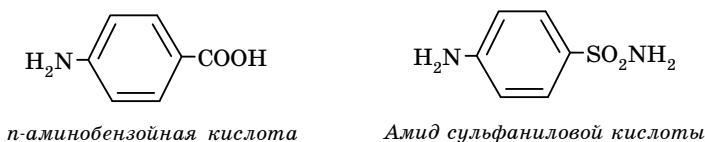


Рис. 1

является синтез сульфаниламидных препаратов из *N*-карбометоксисульфанилхлорида (фенилуретилансульфохлорида), который получают действием избытка хлорсульфоновой кислоты на *N*-фенилметилуретан. При последующем синтезе сульфаниламидов действуют аммиаком (при получении стрептоцида) либо замещают атом хлора алифатическим или гетероциклическим амином, после чего уретановую группировку подвергают гидролизу. Так получают большинство сульфаниламидов.

Сульфаниамиды — белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключения: сульфапиридазин (желтая окраска), салазопиридазин (оранжевый цвет), салазодиметоксин (буровато-оранжевый порошок). Они мало или практически не растворимы в воде, этаноле, эфире, хлороформе. Некоторые из них растворимы в ацетоне, а уросульфам — легко растворим. Натриевые соли (сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий, сульфапиридазин-натрий и др.) легко растворимы в воде и практически не растворимы в органических растворителях. Кислотные свойства у сульфаниламидов выражены сильнее, чем основные, за счет наличия в молекуле группы $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, содержащей подвижный атом водорода, благодаря чему они образуют с щелочами соли. Поэтому почти все сульфаниамиды растворяются в растворах щелочей (исключение — сульгин) с образованием натриевых солей.

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

фталазола и фтазина фталевой кислоты, которую затем идентифицируют по реакции образования флуоресцеина. Некоторые из этих реакций используют и для количественного определения.

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

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

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

Для идентификации и количественного определения сульфаниламидов используют физико-химические методы. В НТД включены методы идентификации сульфаниламидов по УФ-спектрам поглощения с использованием растворов гидроксида натрия и соляной кислоты, устанавливая максимумы и минимумы поглощения. В этих целях

можно использовать и ИК-спектроскопию с растворителем диметилсульфоксидом. Весьма информативной является спектроскопия ПМВ для сульфаниламидов, имеющих гетероциклическую и ароматическую структуру. Для сульфаниламидов, имеющих в молекуле первичную ароматическую аминогруппу, приемлем потенциометрический метод. Титрантом служит 0,1 М раствор сульфата церия (IV) в присутствии серной кислоты (рН 1,5). Эквивалентный объем титранта находят графически по способу тангенсов; титруют с каломельным и платиновым электродами. Количественное определение препаратов, являющихся азосоединениями (салазопиридазин и салазодиметоксин), можно выполнить полярографическим методом. Полярографируют растворы в диметилформамиде, снимая полярограмму в токе азота в интервале 0,2–0,4 В относительно насыщенного каломельного электрода. Расчет ведут по калибровочному графику.

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

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

Арилалкаламины и их производные. Алкалоиды, производные фенилалкиламинов. К производным алкиламинов относятся как природные БАВ (алкалоиды, гормоны, антибиотики), так и их синтетические аналоги. Из алкалоидов фенилалкиламинной природы лечебное значение имеют *эфедрин* (содержится в забайкальской эфедре) и *дэфедрин*, содержащийся в эфедре хвощовой (горной).

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

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

условиях появляется сине-фиолетовое окрашивание. Кроме того, подлинность обоих препаратов можно определить спектрофотометрическим методом.

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

Хранят препараты по списку В в хорошо укупоренной таре. Применяют в качестве адреномиметических средств.

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

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

Имеется много цветных реакций на адреналин и его аналоги. НТД рекомендует общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Адреналин, норадреналин, изадрин образуют с этим реактивом изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Раствор мезатона приобретает фиолетовый цвет.

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

Количественное определение адреналина и норадреналина гидротартратов по ГФ выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруя 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор — метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый). Мезатон определяют броматометрическим методом. Изадрин, а также мезатон количественно определяют методом неводного

титрования, но в присутствии ацетата ртути (II) с индикатором кристаллическим фиолетовым.

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

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

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

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

Левомицетин мало растворим в воде, эфире, хлороформе, легко — в этаноле, в котором его эфиры трудно растворимы. Левомицетина сукцинат практически не растворим в хлороформе, а левомицетина стеарат — легко (растворы мутные).

Для качественного и количественного определения препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. По ГФ подлинность левомицетина устанавливают по удельному показателю поглощения 0,002%-ного водного раствора при длине волны 278 нм. Левомицетина стеарат определяют этим же методом в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; препарат должен содержать 51–55% левомицетина. Левомицетина сукцинат определяют этим же методом, изме-

рая оптическую плотность 0,002%-ного раствора при длине волны 275 нм. Содержание левомицетина в препарате должно быть не менее 67%. Кроме того, количественное определение левомицетина по ГФ выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью. В этих целях можно использовать и броматометрический метод с предварительным гидрированием нитрогруппы в аминогруппу с помощью цинковой пыли и соляной кислоты при нагревании на кипящей водяной бане.

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

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

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

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

Хранят препарат по списку Б в хорошо укупоренной таре.

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

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

Для установления подлинности тиреоидин по ФС сжигают в колбе с кислородом и в качестве поглощающей смеси используют раствор крахмала, содержащего 0,2% сульфаминовой кислоты. Затем содержимое колбы охлаждают (энергично встряхивая); поглощающий слой окрашивается в синий цвет.

Из примесей определяют жир (не более 2%) и йодиды. Содержание йода определяют, как и при испытании подлинности, методом

сжигания в кислороде (ГФ). Препарат должен содержать 0,17–0,23% органически связанного йода.

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

Используют для лечения гипофункции щитовидной железы.

1.2.2.3. АЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ЦИКЛОАЛКАНЫ)

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

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

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

Ментол и терпингидрат — бесцветные кристаллические вещества, валидол — жидкость. Ментол и терпингидрат мало растворимы в воде, валидол — нерастворим. В этаноле ментол и валидол легко растворимы, терпингидрат растворим. В отличие от терпингидрата, ментол легко растворим в эфире, жирных маслах, вазелиновом масле.

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

Количественное определение ментола основано на ацетилировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и титруют ее 0,5 М раствором гидроксида натрия (индикатор — фенолфталеин).

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

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

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

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

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

Для идентификации препаратов применяют реакции образования оксимов, фенилгидразонов, семикарбазонов благодаря наличию кетогруппы. Подлинность камфоры можно подтвердить по температурам плавления производных: *n*-нитрофенилгидразона (244°C), 2,4-динитрофенилгидразона (162°C), оксима (129°C), семикарбазона (236°C). Имеются способы идентификации спиртовых растворов камфоры и бромкамфоры методом УФ-спектрометрии. Камфора имеет максимум поглощения при 290 нм с незначительным удельным показателем поглощения (около 2), бромкамфора — при 306 нм (удельный

показатель поглощения 4,34). Испытание на подлинность и количественное определение бромкамфоры основано на отщеплении атома брома от органической части молекулы. Подлинность кислоты сульфокамфорной подтверждают наличием сульфо- и кетогрупп. Испытание на подлинность и количественное определение камфоры рацемической для инъекций по ФС выполняют методом ГЖХ. Кроме того, для количественного определения используют метод нейтрализации в водной среде (индикатор фенолфталеин). Способ количественного определения камфоры основан на ее взаимодействии с определенным количеством гидросиламина.

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

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

Основной источник получения витаминов комплекса А — печень рыб, которую после измельчения обрабатывают 25%-ным раствором натрия гидроксида при 82–85°C и pH 9,0–10,0. В результате гидролиза разрушается связь ретинола с белками и он извлекается печеночным жиром. Полученный концентрат очищают хроматографическим методом и извлекают ретинол дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации. В ГФ включен препарат *ретинола ацетат*, который практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях и жидких маслах. Это белые или бледно-желтые кристаллы с температурой плавления 53–57°C.

Подлинность ретинола ацетата устанавливают цветной реакцией с хлоридом сурьмы (III) в хлороформном растворе. Образуется межмолекулярный комплекс, окрашенный в интенсивно-синий цвет с максимумом поглощения в области 620 нм. С помощью этой реакции проводят и его количественное определение спектрофотометрическим или фотоколориметрическим методом в абсолютном спирте.

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

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

Провитамином эргокальциферола служит эргостерин, который получают экстракцией из дрожжей. При УФ-облучении эргостерина получают ряд препаратов, в том числе эргокальциферол. В лечебной практике получают производные эргокальциферолов: эргокальциферол, дигидротахистерол, оксидевит.

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

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

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

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

Стероидные гормоны и их полусинтетические аналоги. Кортикостероиды и их полусинтетические аналоги. По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды. Первая группа активно регулирует минеральный обмен и слабо — углеводный и белковый обмены. Вторая группа активно регулирует углеводный и белковый обмены и слабо — минеральный. Наиболее широко из минералокортикостероидов применяют *дезоксикортикостерона ацетат*, а из глюкокортикостероидов — *кортизона ацетат*, *гидрокортизона ацетат*, его полусинтетический аналог *преднизолон* и *галогенопроизводные преднизолон*. Источники получения препаратов — либо надпочечники убойного

скота, либо природные вещества стероидной структуры, например холестерин, который считают предшественником кортикостероидов в организме.

Структурная основа стероидных гормонов — гидрированный скелет углеводорода циклопентанофенантрена.

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

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

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

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

Получен ряд галогенокортикостероидов, обладающих большой противовоспалительной активностью. Например, дексаметазон (с фтором) в 7 раз активнее преднизолона и в 35 раз — кортизона.

Гестагенные гормоны и их полусинтетические аналоги. В ГФ включены препараты естественного гормона — *прогестерон* и его полусинтетического аналога — *прегнин*, оба являются производными прегнана. Прогестерон можно получить из гормонов желтого тела яичников свиней и полусинтетическим способом из соласодина как промежуточный продукт синтеза кортизона.

Это белые кристаллические вещества (у прегнина ГФ допускается желтоватый оттенок), в воде практически не растворимы, в этаноле и

эфире прогестерон растворим, а прегнин очень мало растворим. В хлороформе прогестерон очень мало, а прегнин мало растворим.

Для испытания подлинности и отличия препаратов НТД рекомендуют цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. Образуются окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (прегнин) цвета флуоресцирующие растворы. Спиртовой раствор прогестерона образует с м-динитробензолом в щелочной среде окрашенное в красный цвет соединение. Подлинность можно установить с помощью ИК-спектров, сравнивая их со спектром стандарта. По НТД прогестерон идентифицируют с помощью ИК-спектра, снятого в вазелиновом масле в области $3700\text{--}400\text{ см}^{-1}$.

Прегнин можно количественно определять методом косвенной нейтрализации, при растворении препарата в тетрагидрофуране с добавлением избытка (10 мл) 10% -ного раствора нитрата серебра и потенциометрического титрования выделившейся азотной кислоты титрованным раствором гидроксида натрия.

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

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

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

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

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

Достаточно активным анаболиком является препарат стероидной структуры — *феноболлин*, который практически не растворим в воде, трудно — в спирте, легко — в хлороформе и ацетоне.

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

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

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

Для установления подлинности используют цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. В присутствии этинилэстрадио-

ла появляется оранжево-красная окраска с желтовато-зеленой флуоресценцией; в присутствии местранола — кроваво-красная; эстрадиола дипропионат гидролизуетсся с образованием пропионовой кислоты, при последующем нагревании с этанолом образуется этиловый эфир пропионовой кислоты, имеющий характерный запах. Подлинность этинилэстрадиола, местранола и эстрадиола дипропионата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в вазелиновом масле в области от 4000 до 200 см⁻¹.

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

Препараты хранят по списку В в хорошо укупоренных банках (этинилэстрадиол — в склянках оранжевого стекла). Назначают в качестве эстрогенных средств. Местранол — один из компонентов таблеток инфекундина, а этинилэстрадиол входит в состав противозачаточных средств — марвелона, ноновлона, овидона.

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

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

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

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

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

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

Гликозиды. Гликозиды широко распространены в растительном мире. Это вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма сахаров) связана через атом кислорода, серы или азота с радикалом органического соединения, не являющегося сахаром (*агликон*, или *генин*). По природе сахарной части гликозиды делят на две группы: *пиранозиды* (гликозиды с шестичленным циклом сахарного компонента) и *фуранозиды* (гликозиды с пятичленным циклом сахарного компонента). Агликон связан в молекуле гликозида с сахарным компонентом по типу эфирной связи через полуацетальный гидроксил. Процесс гидролиза большинства гликозидов происходит очень легко под действием ферментов — глюкозидаз, а также под влиянием кислот, щелочей и при нагревании.

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

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

Строение сердечных гликозидов. Источники получения сердечных гликозидов — различные виды наперстянки (крупноцветковая, пурпурная, ржавая, шерстистая), горичвет весенний, олеандр, ландыш майский, обвойник, различные виды желтушника, строфанта, морозника и другие растения, в которых обычно содержатся первич-

ные (генуинные) гликозиды. Это очень лабильные вещества, легко разлагающиеся (под действием энзимов, кислот, щелочей, при нагревании) с образованием вторичных гликозидов, которые также легко могут гидролизироваться на агликоны и остатки моно-, ди-, три- или тетрасахаридов. У некоторых первичных гликозидов к сахарному компоненту присоединен остаток уксусной кислоты. Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ и представляют собой 6-дезоксегексозы или их 3-о-метилловые эфиры. Важнейшими моносахаридами, входящими в состав сердечных гликозидов, являются: *D*-глюкоза, *L*-рамноза, *D*-дигитоксоза, *D*-цимароза и *L*-олеандроза.

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

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

Специфическое действие гликозида на сердце обусловлено наличием в молекуле агликона пяти- или шестичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17, и гидроксила — в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Большая часть агликонов в этом положении имеет метильную или альдегидную группу. Окисление альдегидной группы до карбоксильной значительно снижает активность препарата. К потере фармакологической активности приводит и замена стероидного цикла агликона различными производными (бензола, нафталины и др.).

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

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

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

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

Для установления их подлинности могут быть использованы общие реакции. Первая группа цветных реакций позволяет обнаружить наличие стероидного цикла в молекуле, например реакция Либермана–Бурхардта, основанная на способности стероидов к дегидратации под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате чего слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности строфантина К. Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении пятичленного лактонного цикла в молекуле карденолидов — например, реакция Легала, суть которой заключается в образовании окрашенного в красный цвет продукта при взаимодействии препарата с раствором нитропруссид натрия в щелочной среде. Эту реакцию используют для испытания подлинности всех фармакопейных препаратов сердечных гликозидов. Третья группа реакций основана на обнаружении сахарного компонента в препаратах сердечных гликозидов. Для этого используют свойственные сахарам реакции, основанные на их восстановительных свойствах (реакция с реактивом Фелинга, реакция «серебряного зеркала» и др.). Чаще используют специфическую на 2-дезоксисахара (содержащиеся в молекулах большинства сердечных гликозидов) реакцию Келлера–Килиани, заключающуюся в предварительном растворении 1–2 мг препарата в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05% хлорида железа (III). Раствор

осторожно вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя (синий или сине-зеленый цвет) и на границе двух слоев (лилово-красный или бурый цвет). Этим способом устанавливают подлинность целанида и дигитоксина.

При испытании на чистоту используют метод ТСХ.

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

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

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

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

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

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

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

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

Антибиотики-аминогликозиды. Близкими по химической структуре со стрептомицином являются *канамицин, неомицин, мономицин* и их соли — сульфаты, в молекулы которых дополнительно входят

аминогруппы. К этим антибиотикам относят еще *гентамицина сульфат*, *амикацина сульфат*, *сизомицина сульфат*, *тобрамицин*. Характерный структурный элемент антибиотиков-аминогликозидов — 2-дезоксид-*D*-стрептамин.

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

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

ПМР-спектроскопию применяют для идентификации неомидина В, мономицина А, канамицина А, тобрамицина, гентамицина и сизомицина. Препараты дают положительную реакцию на сульфат-ион. Спектроскопию ЯМР ^{13}C используют для идентификации стрептомицина, неомидина, мономицина, тобрамицина, канамицина А и его полусинтетического аналога — амикацина. Количественное определение гентамицина сульфата можно провести нингидриновым и поляриметрическим методом, а также фотометрически. Биологическую активность устанавливают методом диффузии в агар с тест-культурами. 1 мкг антибиотиков соответствует 1 ЕД.

Препараты хранят по списку В. Применяют при многих бактериальных инфекциях, так как они обладают широким спектром антимикробного действия.

1.2.2.4. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

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

ми органическими соединениями. Это особенно проявляется у гетероциклов с несколькими гетероатомами и при наличии различных заместителей в молекуле. Такие соединения имеют наибольшую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различного рода таутомерным превращениям. Некоторые гетероциклические соединения характеризуются наличием двух видов таутометрии — кетоенольной и лактамлактимной (производные урацила, барбитуровой кислоты и др.). Это имеет важное значение для синтеза и анализа. Предполагают, что с этим связана и биологическая активность этих соединений (возможность перемещения электронов в широких пределах).

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

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

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

Для испытания подлинности используют реакции на иминную группировку, фосфор, серу и соответствующее ароматическое или гетероциклическое ядро. Общая реакция основана на окислении этилениминной группы дихроматом калия в присутствии серной кислоты до ацетальдегида. Последний возгоняется и взаимодействует с нитропруссидом натрия (в присутствии пиперидина), образуя окрашенное в синий цвет соединение. Этилениминную группу можно определить и по изменению окраски метилового оранжевого (из красной

в желтую) после добавления йодита калия к водному раствору тиофосфамида, подкисленному серной кислотой. Подтверждение иминогруппы в имифосе основано на обнаружении аммиака (по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги) при нагревании смеси препарата с раствором гидроксида натрия. Бензотэф дает положительную реакцию с реактивом Драгендорфа (светло-коричневый осадок) за счет наличия в молекуле имидных групп.

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

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

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

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

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

Количественное определение фурацилина (по ГФ) выполняют йодометрическим методом, основанном на окислении препарата йодом

в щелочной среде (для улучшения растворимости к навеске добавляют хлорид натрия и смесь нагревают), после окончания процесса окисления раствор подкисляют и смесь титруют тиосульфатом натрия. Фурадонин количественно определяют методом неводного титрования, 0,1 М раствором метилата натрия в смеси диметилформамида и диоксана (индикатор тимоловый синий). Количественное определение фуразолидона, как и других нитрофуранов, можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций препаратов с едкой щелочью. Существуют и другие методы идентификации и количественного определения нитрофуранов.

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

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

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

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

Применяют препарат при различных расстройствах нервной системы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) возникает темно-синее окрашивание.

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

Амидопирин определяют перманганатометрическим методом, а анальгин можно определить по сульфат-иону, который образуется в результате окисления препарата 3%-ным раствором пероксида водорода. Затем титруют раствором хлорида бария. Имеются также методики косвенного комплексонометрического и ацидометрического определения анальгина. Существуют и другие реакции выявления этих препаратов (см. ГФ).

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

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

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

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

Нитрогруппу в метронидазоле можно обнаружить (после восстановления до аминогруппы) с помощью реакции азосочетания.

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

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

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

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

Препарат умеренно растворим в воде, легко — в этаноле, трудно и практически не растворим в других растворителях.

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

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

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

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

Схему синтеза пилокарпина можно условно разделить на три стадии. На первой стадии получают пилоповую кислоту, на второй стадии — гомопилоповую кислоту и на третьей — пилокарпин.

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

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

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

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

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

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

Кислота никотиновая, ее амид и никодин — белые кристаллические вещества, а диэтиламид никотиновой кислоты — жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом. Никотинамид легко растворим в воде и умеренно — в этаноле. Кислота никотиновая трудно растворима в воде, мало — в этаноле. В эфире и хлороформе эти препараты практически не растворимы или очень мало растворимы.

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

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

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

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

- реакцией разложения (как и при испытании подлинности препаратов) с отгонкой аммиака в приемник с борной кислотой. Образуется смесь метабората и тетрабората аммония, которую титруют 0,1 М раствором соляной кислоты;
- после разложения препаратов кипячением в 50%-ном растворе серной кислоты. На образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют образовавшийся аммиак в приемник с борной кислотой и т. д.

Существуют методы неводного титрования с использованием безводной уксусной кислоты, 0,1 М раствора хлорной кислоты (титрант) и индикатора кристаллического фиолетового (никотинамид и нико-

дин). Никотин можно определять и йодометрическим методом. Хранят препараты в хорошо укупоренной таре, предохраняя от света. Используют как витаминные препараты (кислоту никотиновую и никотинамид); как желчегонные и антисептические (никотин), в качестве стимулятора ЦНС (диэтиламид никотиновой кислоты в форме 25% -ного водного раствора — *кордиамин*).

На основе никотинамида получены внутрикомплексные соединения и антианимические средства — *коамид, ферамид, препарат никамилон* (комплекс из ГАМК и кислоты никотиновой) — вазоактивное и ноотропное средство.

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

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

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

Применяемые методы количественного определения препаратов основаны на окислении продуктов гидролиза, для чего используют различные окислительно-восстановительные методы, например йодометрию. Окисление йодом проводят в слабощелочной среде. Изониазид определяют также броматометрическим методом в солянокислой среде. Избыток брома устанавливают йодометрией. Определение метазида основано на окислении йодом гидразида изоникотиновой кислоты и формальдегида, выделяющихся при гидролизе препарата в щелочной среде. Фтивазид находят йодометрическим методом по-

сле предварительного гидролиза в солянокислой среде. Из других химических методов для количественного определения изониазида используют нитритометрию. Фотометрические методы установления препаратов основаны на образовании окрашенных продуктов с ванадатом аммония, 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном, 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом натрия.

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

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

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

Количественно препарат определяют нитритометрическим методом, используя внутренний индикатор — смесь тропеолина оо и метилового синего.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют двумя способами, один из которых основан на использовании неводного титрования, а второй заключается в нейтрализации связанной соляной кислоты в препарате 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — бромтимоловый синий). Содержание пиридоксальфосфата и пиридитола определяют также методом неводного титрования, но без добавления ацетата ртути. При определении первого используют растворитель — смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты (индикатор — раствор судана (III)), для второго растворителем служит смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:30). Перед титрованием смесь нагревают до кипения, охлаждают и титруют (индикатор — кристаллический фиолетовый). Для пиридитола НТД рекомендует меркуриметрический метод, позволяющий установить количество хлора, которого в препарате должно быть 15,75–16,2% (титрант — 0,1 М раствор нитрата ртути (II), индикатор — дифенилкарбазон).

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

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

в воде, растворим в этаноле. Циклодол мало растворим в воде и медленно — в этаноле.

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

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

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

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

Это белые кристаллические вещества без запаха. Пиперазина адипинат растворим в воде, практически не растворим в этаноле.

Дитразина цитрат очень легко растворим в воде и трудно — в этаноле. В других органических растворителях препараты практически не растворимы.

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

Количественное определение пиперазина адипината выполняют гравиметрическим методом. Оно основано на осаждении его хромовой кислотой при охлаждении льдом. Дитразина цитрат определяют методом неводного титрования, растворяя ледяной уксусной кисло-

той (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый).

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

Производные пириимидина. Производные барбитуровой кислоты. Пириимидин (шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота) — составная часть структуры молекул синтетических и биологически активных природных веществ (алкалоидов, витаминов). Из его синтетических соединений широко применяют производные барбитуровой кислоты или циклические уреиды. В отличие от ациклических уреидов, они представляют собой продукты конденсации полного амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты. Применяемые в лечебной практике производные барбитуровой кислоты можно разделить на две группы: барбитураты (лактимная форма) и натриевые соли барбитуратов (лактимная форма).

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

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

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

Для идентификации барбитуратов могут быть использованы образования моно- и дизамещенных комплексов с солями меди (II) в присутствии пиридина. Комплексы имеют лиловую окраску. Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионом кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет (в присутствии хлорида кальция). Цветная реакция с раствором сульфата меди (II) позволяет отличать препараты друг от друга: барбитал дает

синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета; фенобарбитал — осадок бледно-сиреневого цвета; бензонал — серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое; барбитал-натрий — синее окрашивание, затем выпадает осадок красно-сиреневого цвета; этаминал-натрий — осадок голубого цвета; гексенал — голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок; тиопентал-натрий — желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком. Барбитураты могут быть обнаружены и с помощью общих цветных реакций.

Для натриевых солей ГФ рекомендует выполнять испытание, основанное на нейтрализации препаратов разведенной соляной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и определяют его температуру плавления. Кроме того, обнаруживают ион натрия (по окраске натрия). Для отличия препаратов друг от друга можно использовать и реакции на функциональные группы.

Количественно по ГФ барбитураты определяют методом нейтрализации в среде неводных растворителей: растворяют в диметилформамиде или смеси диметилформамида и бензола и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (в смеси метанола и бензола, индикатор — тимоловый синий). Количественно определение барбитуратов и их солей можно выполнить и аргентометрическим методом, а также спектрофотометрией.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре — в банках из темного стекла, в защищенном от света месте (фенобарбитал и бензонал). Применяют в качестве снотворных и наркотических средств, а бензонал — как противоэпилептическое средство.

Производные гексагидропиримидиндиона. К этой группе относится *гексамидин*, сходный по химической структуре с фенобарбиталом. Его синтезируют путем взаимодействия диамида фенилэтилмалоновой кислоты с муравьиной кислотой при нагревании. Практически не растворим в воде, мало растворим в этаноле и ацетоне.

Подлинность гексамидина устанавливают по УФ-спектру раствора в этаноле (растворяя при нагревании). Имеет три максимума поглощения — при 252, 258 и 264 нм. При его нагревании в пробирке с кристаллическим гидроксидом натрия образуется аммиак, карбонат натрия, натриевая соль фенилэтилуксусной кислоты и, в отличие от барбитуратов, формальдегид. Количественно препарат определяют методом Кьельдаля, устанавливая его содержание по азоту.

Хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре. Применяют, подобно бензоналу, в качестве противосудорожного препарата. Выраженным снотворным действием не обладает.

Производные урацила. Из урацила (1,2,3,4-тетрагидропиримидиндион) синтезируют *фторурацил*, *фторафур*, *калия оротат*, *метилурацил*. Синтез основан на циклизации алифатических соединений. Это белые (фторурацил с желтоватым оттенком) кристаллические вещества без запаха, мало растворимы в воде и органических растворителях.

Объективными константами, подтверждающими подлинность препаратов, являются максимумы светопоглощения и значения удельных показателей поглощения в растворах кислот и щелочей при длине волны 285 нм (калия оротат), 265 нм (фторурацил), 270 нм (фторафур) и 275 нм (метилурацил).

Производные урацила в тех условиях, что и барбитураты, образуют окрашенные в фиолетовый цвет соединения с солями кобальта, а также белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути. Наличие урацила обнаруживают различными химическими реакциями: по обесцвечиванию бромной воды (метилурацил, фторурацил), образованию красно-оранжевого осадка под действием раствора *n*-нитродиазобензола (метилурацил).

Для испытания подлинности фторафура применяют реакцию щелочного гидролиза. Фторид-ионы во фторурациле обнаруживают после предварительной минерализации со смесью для спекания, после чего осадок растворяют и при pH 4,0–5,0 действуют раствором хлорида кальция (появляется белая опалесценция). Калия оротат подобно пуриновым соединениям дает положительную мурексидную пробу. Ее выполняют, выпаривая на водяной бане смесь препарата с пергидролем и соляной кислотой до образования малиново-красного окрашивания. Отличить калия оротат от пуринов можно по цветной реакции с хлоридом железа (III) — появляется красновато-коричневое окрашивание.

Существует ряд методов для количественного определения препаратов. Фторурацил можно определить косвенно титриметрическим методом, действуя 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — феноловый красный). Количественное определение фторафура выполняют бромидброматометрическим методом, основанным на способности производных урацила вступать в реакции галогенирования.

Калия оротат определяют после предварительного прокаливания точной навески в платиновом тигле при 600°C до получения белого осадка карбоната калия, который растворяют в воде и титруют 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор — бромфеноловый синий). Метилурацил, как и фторурацил, определяют подобно барбитуратам,

используя в качестве растворителя диметилформамид (титрант — 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола, индикатор — раствор тимолового синего в диметилформамиде). Кроме того, для определения производных урацила используют спектрофотометрию, ТСХ, ВЭЖХ и другие методы.

Фторурацил и фторафур хранят по списку А в защищенном от света месте, калия оротат — в обычных условиях, а метилурацил — по списку Б в сухом месте. Фторурацил и фторафур применяют как противоопухолевые средства, калия оротат — как анаболический препарат, а метилурацил — как стимулятор лейкопоэза.

Витамины пиримидинотиазолового ряда и их производные. Препараты тиамина. Основу химической структуры тиамина составляют два гетероцикла — пиримидин и тиазол, которые связаны между собой метиленовой группой, поэтому тиамин и относят к этой группе витаминов. В лечебной практике используют *тиамина бромид* и *тиамина хлорид*. Синтез тиамина состоит из трех этапов: синтез пиримидиновой части молекулы, синтез тиазолового цикла и связывание их между собой. Связывание циклов в одну молекулу осуществляют сплавлением при 100–120°C либо нагреванием в органическом растворителе, например в бутиловом спирте.

Это белые или с желтоватым оттенком кристаллические вещества со слабым характерным запахом, легко растворимы в воде, мало — в этиловом спирте, практически не растворимы в других органических растворителях.

Подлинность препаратов можно подтвердить по УФ-спектрам. Так, 0,0015%-ный раствор тиамина бромид в 0,1 М растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения в области 246 нм. Идентифицируют препараты с помощью реакции, основанной на окислении тиамина в щелочной среде (реакция тиохромной пробы). Тиохром из водных растворов извлекают бутиловым или изоамиловым спиртом. Эти растворы при УФ-облучении имеют характерную синюю флуоресценцию, исчезающую при подкислении и вновь возникающую при подщелачивании. Реакцию образования тиохрома используют и для количественного флуориметрического определения тиамина. Препараты тиамина из растворов количественно осаждаются некоторыми осадительными (общееалкалоидными) реактивами (кремневольфрамовой, фосфорновольфрамовой, пикролоновой кислотами и др.). Реакция с кремневольфрамовой кислотой рекомендуется для гравиметрического и фотонейфелометрического определения препаратов тиамина. Тиамина хлорид количественно определяют методом неводного титрования. Растворитель — безводная уксусная кислота, титрант —

0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый. Тиамин бромид количественно определяют способом, основанным на нейтрализации гидробромидов с последующим argentометрическим титрованием суммы бромид-ионов. Имеются и другие методы.

Препараты хранят в герметически закрытой таре без контакта с металлами, предохраняют от действия света и влаги. Назначают при нарушении функции нервной системы и других проявлениях гиповитаминоза.

Фосфорные эфиры тиамин и его производные. Наличие спиртового гидроксильной группы в молекуле тиамин позволяет синтезировать его моно- и трифосфорные эфиры. В лечебной практике применяют *фосфотиамин, кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций и бенфотиамин*.

Бенфотиамин практически не растворим в воде и этаноле, растворим в 1%-ном растворе гидроксида натрия. Фосфотиамин и кокарбоксилазы гидрохлорид легко растворимы в воде, практически не растворимы в этаноле.

Наиболее объективная идентификация, позволяющая не только дать групповую оценку, но и отличить их друг от друга, может быть достигнута с помощью ИК-спектроскопии. ИК-спектры препаратов характеризуются наличием семи основных полос в области $3500\text{--}2500\text{ см}^{-1}$, причем у тиамин хлорида и тиамин бромид они существенно различаются по интенсивности, а фосфорные эфиры имеют свои четкие характерные полосы. Общее испытание подлинности препаратов основано на обнаружении фосфора, содержащегося в их молекулах. Подлинность кокарбоксилазы гидрохлорид и фосфотиамин подтверждают также, обнаруживая тиамин по реакции образования тиохрома. Этой же реакцией подтверждают бенфотиамин, но выполняют после предварительного нагревания препаратов в течение 20 мин на кипящей водяной бане.

Количественное определение бенфотиамин и фосфотиамин выполняют спектрофотометрическим методом. Содержание кокарбоксилазы гидрохлорид устанавливают путем нейтрализации навески препарата 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — тимолфталейн).

Хранят препараты в сухом, защищенном от света месте. Кокарбоксилазы гидрохлорид для инъекций хранят в ампулах при температуре не выше 5°C . Применяют препараты как аналоги препаратов тиамин, а кокарбоксилазу — для инъекций при нарушениях сердечно-сосудистой деятельности и коронарного кровообращения.

Производные бензофурана и бензопирана. Фуран и γ -пиран способны образовывать конденсированные системы с ядрами бензола, например бензофуран (кумарон) и 1,4-бензопиран. Ядра бензола α -пирана образуют конденсированную гетероциклическую систему — 1,2-бензопиран. Производные 1,4- и 1,2-бензопирана, содержащие кетонные группы, называют соответственно γ -хромон и кумарин.

Производные 4-оксикумарина. Препараты содержат в молекуле одну или две гетероциклические системы кумарина с оксигруппой в положении 4. К ним относятся *фепромарон* и *неодикумарин*. Исходным продуктом синтеза неодикумарина служит 4-оксикумарин и этиловый эфир глиоксалевой кислоты, который получают из щавелевой кислоты. Это белые или с кремовым оттенком кристаллические вещества. Очень мало (неодикумарин) или практически не растворимы (фепромарон) в воде, мало растворимы в этаноле, растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов (поскольку являются фенолами). Различаются по растворимости в ацетоне, в котором неодикумарин умеренно растворим, а фепромарон — растворим.

Подлинность препаратов можно установить по ИК-спектрам, а также с помощью УФ-спектрометрии. Испытание на подлинность и количественное определение основаны на использовании химических свойств, обусловленных наличием в их молекулах тех или иных функциональных групп (фенольного гидроксила, лактонного цикла, этоксильной и кетонной групп), а также деструкцией молекул. При сплавлении препаратов щелочью происходит разрыв лактонного кольца с образованием салицилат-иона, который обнаруживают по выпадению осадка салициловой кислоты после подкисления фильтрата соляной кислотой или цветной реакцией с хлоридом железа (III) (сине-фиолетовое окрашивание).

Для идентификации и количественного определения препаратов используют способность входящих в молекулы фенольных гидроксидов к этерификации.

Препараты хранят по списку А в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Применяют в качестве антикоагулянтов непрямого действия (антивитаминов группы К).

Препарат карбокромен. *Карбокромен* легко растворим в воде, этаноле и хлороформе. Подлинность устанавливают по УФ-спектру 0,001%-ного раствора в этаноле, который имеет максимум поглощения при 322 нм и оптическую плотность $0,41 \pm 0,02$. Количественное определение выполняют в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути (II), используя в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый).

Хранят по списку Б в сухом, защищенном от света месте. Применяют при ишемической болезни сердца.

Производные хромана. Токоферолы (витамины группы Е). Источник получения их — масло зародышей пшеницы или кукурузы, которое подвергают гидролизу, а неомыляемый осадок (около 5%) растворяют в спирте, хлороформе или дихлорэтано. Затем растворитель удаляют, остаток растворяют в ацетоне и метиленовом спирте и при -10°C выкристаллизовывают стерин. Остаток стерина осаждают дигитонином. Смесь токоферолов осаждают и разделяют хроматографическим методом.

Выделены из природных источников или получены синтетически семь различных веществ, обладающих Е-витаминной активностью (токоферолов). По химическому строению они представляют собой производные хромана (бензо- γ -дигидропирана), который включает ядро бензола, конденсированное с гидрированным ядром γ -пирана. Основой химической структуры всех семи токоферолов является токол. Отличаются токоферолы числом метильных групп, существенно влияющих на биологическую активность.

Фармакопейным препаратом является *α -токоферола ацетат*. Это маслянистая жидкость (в отличие от ретинола, кальциферола), практически не растворима в воде, легко растворима в этаноле и очень легко — в других органических растворителях и растительных маслах.

Подлинность токоферола ацетата подтверждают УФ-спектрофотометрией. УФ-спектр раствора препарата в этаноле имеет максимум поглощения в области 285 нм и минимум поглощения при 254 нм. Наличие ацетильного радикала подтверждают образованием этилацетата, имеющего характерный запах. Для идентификации и фотокolorиметрического анализа используют реакцию окисления, сопровождающуюся образованием окрашенных веществ, зависящих от окислителя. Например, реакция с концентрированной азотной кислотой дает красно-оранжевый цвет. Эта реакция рекомендована ГФ для испытания подлинности. При окислении гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде образуется окрашенный ди- α -токоферол. Под действием солей церия (IV), железа (III) токоферол окисляется до α -, n -токоферилхинона (желтое окрашивание). Эту химическую реакцию используют для количественного определения препарата по ГФ. Определение основано на кислотном гидролизе (кипячением с обратным холодильником в присутствии серной кислоты). Затем выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (индикатор — дифениламин) до появления сине-фиолетового окрашивания. Этот метод используют и для определения примеси.

Хранят препарат в герметически закрытых банках темного стекла. Назначают при Е-витаминной недостаточности и других патологиях.

Флавоноиды (витамины группы Р). К группе витаминов Р относится большое количество веществ — флавоноидов, которые распространены в природе либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов, главным образом в плодах шиповника, цитрусовых, незрелых грецких орехах, ягодах черной смородины, рябины и др. По химическому строению — производные флавана (2-фенилхромана), содержащего в молекуле конденсированную систему хроман (дигидро-бензо-γ-пиран) и связанное с ним бензольное ядро (в положении 2). Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, используют препарат *рутин*, относящийся по химической структуре к гликозидам.

Препарат растворим в разбавленных растворах едких щелочей. Наличие в молекуле фенольных гидроксильных групп легко установить цветной реакцией с хлоридом железа (III) — темно-зеленое окрашивание. ГФ рекомендует для испытания подлинности цветную реакцию с раствором гидроксида натрия (желто-оранжевое окрашивание). Подлинность рутина подтверждают и другими реакциями, например кислотным гидролизом с серной кислотой и др. Кроме того, используют УФ-спектрофотометрию (два максимума поглощения при длине волн 259 ± 1 и $262,5 \pm 1$). Этот метод используют для количественного определения, а также для определения чистоты.

Хранят препарат в хорошо укупоренной таре, предохраняя от света. Назначают при заболеваниях, связанных с нарушением проницаемости сосудов и поражением капилляров.

Сходен по свойствам с рутином препарат *кверцетин*, назначаемый в тех же случаях, что и рутин.

Производные индола. Молекула индола (бензипиррола) представляет собой конденсированную систему, состоящую из бензольного и пирролового циклов. Индол — структурная основа многих алкалоидов, в том числе физостигмина, резерпина и др.

Препараты физостигмина и его синтетических аналогов. Физостигмин (эзерин) был впервые выделен из калабарских бобов (1864). Растительное сырье содержит около 0,1% алкалоидов. Фармакопейный препарат *физостигмина салицилат* трудно растворим в воде, растворим в этаноле, мало — в эфире, легко — в хлороформе.

Для идентификации может быть использована цветная реакция при выпаривании препарата с аммиаком (осадок синего цвета, рекомендация ГФ). Используют и другие реакции: гидролиза в щелочной

среде, с концентрированной серной кислотой, растворами хлорида железа (III). Количественно препарат определяют по ГФ методом нейтрализации в смеси, состоящей из этанола и хлороформа (индикатор — фенолфталеин).

Хранят препарат по списку А в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте. Назначают в качестве антихолинэстеразного, миотического средства.

Из большого количества синтетических аналогов физостигмина в лечебной практике применяют *прозерин*. Препарат очень легко растворим в воде и хлороформе. Подлинность подтверждают по УФ-спектру 0,04%-ного раствора — имеет максимум поглощения при 260 и 266 нм. Количественное определение основано на реакции гидролиза. Выполняют ее в колбе Кьельдаля, отгоняя выделившийся диметиламин в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Образующиеся метаборат и тетраборат диметиламина титруют 0,1 М раствором соляной кислоты. Кроме того, для определения можно использовать йодометрию (титрант — 0,1 М раствор йода).

Хранят прозерин по списку А. Применяют как синтетический аналог физостигмина.

Резерпин содержится вместе с другими алкалоидами в корнях индийского растения раувольфии. От других алкалоидов его выделяют с помощью адсорбционной хроматографии. Основу химической структуры резерпина составляют индол, дегидрохинолизидин или гидрированный карболин.

Фармакопейный препарат *резерпин* представляет собой левовращающий оптический изомер основания резерпина. Препарат очень мало растворим в воде и этаноле, но легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте. Подлинность по ГФ устанавливают с помощью спектрофотометрии. Величина оптической плотности 0,002%-ного спиртового раствора в максимуме поглощения 268 нм и в интервале длин волн 288–295 нм. Препарат дает окрашенные реакции с концентрированной серной кислотой (желтое), азотной (желтое, переходящее в кирпично-красное), со смесью этих кислот (желто-зеленое), с реактивом Фреде (синее, переходящее в зеленое). Ряд цветных реакций резерпин дает с концентрированной серной кислотой в присутствии других реактивов. При добавлении реактива из хлорида железа (III) и фосфорной кислоты желтая окраска переходит в ярко-синюю.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования в ледяной уксусной кислоте. Препарат можно также оттитровать в спиртовой среде с помощью 0,1 М соляной кислоты (индикатор — метиловый красный).

Хранят препарат по списку А в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. Назначают в качестве нейролептического и гипотензивного средства.

К числу производных индола можно отнести препарат *адроксон*. По химическому строению это семикарбазон. Вещество оранжевого цвета, очень мало и медленно растворимое в воде и этаноле. Оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях.

Производные хинолина. Хинолин — конденсированная система, образованная ароматическим бензольным ядром и пиримидиновым циклом. Содержится в молекуле хинина. Разнообразными по действию оказались алкалоиды (хинин, хинидин) и синтетические производные 8-оксихинолина и 4-аминохинолина.

Производные 8-оксихинолина. В качестве антисептических средств применяют *хинозол* и *хиниофон*.

Синтез хинозола осуществляют из фенола. Производные 8-оксихинолина — кристаллические вещества желтого (лимонно-желтого — хинозол) цвета. Хинозол легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, а хиниофон растворим в воде с выделением диоксида углерода. Оба практически не растворимы в эфире и хлороформе.

Для испытания подлинности ГФ рекомендует общую реакцию, основанную на наличии фенольных гидроксильных групп. При действии раствором хлорида железа (III) растворы препаратов приобретают зеленое или зеленовато-зеленое окрашивание.

Количественно хинозол определяют комплексометрическим методом (после перевода в основание). Основание растворяют в этаноле при 60°C, осаждают избытком 0,1 М раствора сульфата цинка и добавляют буферный раствор (рН 10,0). Осадок растворяют в хлороформе, прибавляют воду и оттитровывают избыток сульфата цинка 0,1 М раствором трилона Б (индикатор — эриохром черный Т). Можно хинозол определить и обратным броматометрическим методом.

При количественном определении хиниофона последовательно утанавливают содержание в препарате йода и гидрокарбоната натрия. Препарат должен содержать 24,5–27,0% йода и 24–26% гидрокарбоната натрия.

Препараты хранят в хорошо закупоренной таре — в банках оранжевого стекла, хиниофон — по списку Б. Используют в качестве антимикробных средств.

Хинозол входит в состав противозачаточных средств (контрацептин Т и химоцептин). К этой группе препаратов относится также *энтетеросептол*, 5-НОК (*нитроксолин*).

Производные 4-аминохинолина. Из этой группы применяют *хингамин* и *трихомонацид*. Принцип их синтеза основан на предварительном получении ядра хинолина, содержащего метоксигруппу или атом хлора. Затем к этому ядру присоединяют радикал диэтиламино-алкиламин и превращают основание препарата в соль.

Трихомонацид — желтого, а хингамин — белого цвета. Хорошо растворимы в воде и очень мало или практически не растворимы в органических растворителях. Для идентификации используют спектрофотометрию в УФ-области. Подлинность подтверждают реакциями осаждения (при действии растворами гидроксидов выпадают осадки оснований препаратов). ГФ при установлении подлинности рекомендует обнаруживать фосфат-ионы. Для этого используют реакцию с молибдатом аммония.

Количественно препараты определяют методом нейтрализации (растворы имеют кислую реакцию). ГФ рекомендует для этого метод неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый).

Хранят препараты по списку В в хорошо укупленной таре из оранжевого стекла, в защищенном от света месте. Трихомонацид применяют при трихомонозе, а хингамин — для лечения и профилактики малярии.

Алкалоиды, производные хинолина. Важный природный источник получения производных хинолина — кора хинного дерева, содержащая алкалоиды (2–15%). В 1814 г. из нее выделен хинин, а затем и другие 26 алкалоидов. Структурной основой большинства алкалоидов служат две гетероциклические системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система из двух пиперидиновых циклов).

В ГФ включены три препарата: *хинина дигидрохлорид*, *хинина гидрохлорид* и *хинина сульфат*. Это бесцветные кристаллические вещества, без запаха, отличающиеся очень горьким вкусом. Под действием света постепенно желтеют. Являются левовращающими оптическими изомерами. Дигидрохлорид — очень легко растворим, гидрохлорид — растворим, а сульфат — мало растворим в воде. Хинина гидрохлорид лучше, чем сульфат и дигидрохлорид, растворим в спирте и хлороформе.

Общей реакцией на хинин является талейохинная проба, которая заключается в окислении хинина бромной водой до образования о-хинона. Действие аммиака приводит к образованию дииминопроизводных о-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый

цвет. Другие алкалоиды, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают. Характерная особенность хинина — наличие флуоресценции в растворе серной кислоты.

Для идентификации препаратов хинина можно использовать осадительные (общее алкалоидные) реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорновольфрамовую кислоту.

Количественное определение препаратов хинина по ГФ выполняется гравиметрическим методом. Он основан на осаждении основания хинина из препаратов (раствором гидроксида натрия), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании его остатка, полученного после отгонки хлороформа. Международная фармакопея (3-е издание) рекомендует для определения препаратов хинина метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (5:2).

При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида прибавляют раствор ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый). Есть и другие методы.

Препараты хранят в хорошо закупоренной таре. Применяют в качестве противомаларийных средств.

Правовращающим оптическим изомером хинина является алкалоид хинидин, также содержащийся в хинной коре. В практике используют *хинидина сульфат*. Для идентификации препарата используют те же реакции, что и для оценки препаратов хинина. Назначают хинидин сульфат в качестве антиаритмического средства.

Производные изохинолина. Изохинолин отличается от хинолина расположением атома азота в гетероциклической системе: у хинолина — в положении 1, у изохинолина — в положении 2. Из многочисленных алкалоидов, производных изохинолина, в лечебной практике применяют в основном производные 1-бензилизохинолина, морфинана и апорфина. Источник получения алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина и морфинана, — опий (млечный сок незрелых плодов мака снотворного — *Papaver somniferum*). В опии содержится 25 различных алкалоидов. Они составляют 20–25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой, молочной и серной кислот. Алкалоиды из опия извлекают теплой водой (50–55°C), затем фильтрат концентрируют в вакууме при 60–70°C. Смесь алкалоидов разделяют различными методами.

Алкалоиды, производные бензилизохинолина. Фармакопейным препаратом папаверина является *папаверина гидрохлорид* (выделен

из опия еще в 1884 г.). Он медленно растворим в воде, мало — в этаноле, растворим в хлороформе.

Подлинность препарата устанавливают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру-сравнению, а также по УФ-спектрам растворов препарата в этаноле (280, 315, 325, 238 нм) и в 0,01 М растворе соляной кислоты (284 и 309 нм). Идентифицировать препарат (в 0,0025%-ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной методом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения. Кроме того, используют специальные реактивы на алкалоиды. Применение некоторых из них основано на окислении папаверина. Под действием концентрированной азотной кислоты препарат приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании на водяной бане. При нагревании препарата в смеси с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание.

Окрашенные продукты образуются и при действии реактивом Марки. При последующем добавлении бромной воды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетово-красный цвет. Реакция является специфичной и ее используют при фотоколориметрическом определении папаверина.

Существуют и другие цветные реакции, а также некоторые осадочные реакции с использованием бромной воды (желтый осадок), спиртового раствора йода (темно-красные кристаллы), пикриновой кислоты (желтый пикрат) и др. По ГФ подлинность препарата устанавливают по хлорид-иону и выделению под действием ацетата натрия осадка основания папаверина, после очистки и высушивания которого температура плавления должна быть 145–147°C.

Количественно препарат определяют (подобно другим солям алкалоидов) методом неводного титрования или методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор — фенолфталеин).

Хранят препарат по списку В в хорошо укупоренной таре, чтобы не допустить его окисления. Применяют при спазмах кровеносных сосудов, гладких мышц органов грудной полости, бронхиальной астме и т. д.

Очень сходен с папаверина гидрохлоридом по химическому строению и действию препарат *дротаверина гидрохлорид*, или *но-шпа*. Применяют в тех же случаях, что и папаверин.

Производным изохинолина является препарат изодибут, применяемый при сахарном диабете.

Алкалоиды, производные морфинана (фенантренизохинолина) и их синтетические аналоги. *N*-метилпроизводные морфинана — алкалоиды морфин и кодеин. Кроме ядра морфинана, они имеют фурановый цикл. Содержание кодеина в опиоиде невелико (0,2–2%), поэтому его получают методом метилирования морфина. Полусинтетический аналог морфина — этилморфин получают также из морфина, действуя на него этилирующими агентами (диэтилсульфатом или этилбромидом). Фармакопейные препараты — *морфина гидрохлорид*, *этилморфина гидрохлорид*, *кодеин*, *кодеина фосфат* — белые кристаллические вещества без запаха, с горьким вкусом. Производные морфина и их синтетические аналоги могут существовать в виде оптических изомеров и рацематов. За исключением кодеина (медленно и мало растворимого в воде) препараты легко или растворимы в воде, морфина гидрохлорид медленно растворим. В этаноле и хлороформе легко растворимо только основание кодеина, остальные — трудно и мало растворимы. В качестве одной из характеристик морфина гидрохлорида ГФ рекомендует устанавливать удельное вращение в растворах.

Для идентификации препаратов, а также для количественного определения широко используют спектрофотометрию: для морфина гидрохлорида — растворитель вода или 0,1 М раствор соляной кислоты при 285 нм, а также 0,1 М раствор гидроксида натрия при 297 нм; для кодеина — растворитель этанол при 284 нм или 0,01 М раствор соляной кислоты при 285 нм; для кодеина фосфата — растворитель этанол при 284 нм и вода при 285 нм; для этилморфина — растворитель вода при 285 нм и этанол при 284 нм.

Для идентификации производных морфинана применяют реакцию образования апоморфина, происходящую в результате воздействия на них концентрированных серной или соляной кислот. Кроме того, для идентификации препаратов используют различные цветные реакции и осадительные (общее алкалоидные) реактивы.

Количественное определение препаратов по ГФ выполняют методом неводного титрования. Гидрохлориды титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и индикатора — кристаллического фиолетового. Кодеина фосфат титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты. Определять препараты можно также методом нейтрализации в водно-спиртовой среде (индикатор — фенолфталеин) с добавлением хлороформа. Существует способ обратного аргентометрического определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону).

Морфина и этилморфина гидрохлориды хранят по списку А, а кодеин и его фосфат — по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Морфина гидрохлорид применяют как анальгетик, а кодеин, его фосфат и этилморфина гидрохлорид — в качестве средств, успокаивающих кашель.

Пролонгированной формой морфина является морфилонг, состоящий из морфина гидрохлорида (5,5 г) и поливинилпирролидона (330 г).

Препараты относятся к наркотическим средствам, поэтому их хранят и отпускают в строгом соответствии с существующими правилами.

Алкалоиды, производные апорфина и их синтетические аналоги. Из производных апорфина в лечебной практике применяют *апоморфина гидрохлорид* и *глауцина гидрохлорид*. Апоморфин — синтетическое вещество, производное морфина, которое получают путем нагревания (140–150°C) с концентрированной соляной кислотой для расщепления фуранового цикла. Глауцин выделяют из травы мачка желтого (семейство маковых). Это кристаллические вещества, на воздухе и свету окисляются. Апоморфина гидрохлорид трудно растворим в воде, а глауцина гидрохлорид — медленно растворим, с образованием слегка мутных растворов.

Подлинность апоморфина устанавливают реакциями окисления. Из окислителей используют, например, азотную кислоту, от одной капли которой кристаллы препарата окрашиваются в кроваво-красный цвет. При действии 0,1 М раствора йода в присутствии эфира и 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия водный слой раствора препарата приобретает зеленое окрашивание, а эфирный — красно-фиолетовое. При действии раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте на кристаллы глауцина гидрохлорида появляется интенсивное зеленое окрашивание, которое последовательно переходит в сине-зеленое, сиреневое, а затем в вишневое. Для подтверждения подлинности глауцина гидрохлорида используют осадительные реактивы. При растворении 0,002 г препарата на часовом стекле в трех каплях воды и добавлении двух капель реактива Драгендорфа образуется оранжево-красный осадок. Водный раствор препарата с реактивом Майера образует белый осадок. Выделенное из препарата основание глауцина должно иметь температуру плавления 115–119°C. Препараты дают положительные реакции на хлориды.

Для испытания подлинности и количественного определения препарата используют метод УФ-спектрофотометрии. Апоморфина гидрохлорид идентифицируют по максимуму поглощения при 275 нм (растворитель — 0,1 М раствор соляной кислоты), а определяют при

длине волны 272 нм (растворитель — вода или 0,01 М раствор соляной кислоты). Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель — вода). Фотометрическое определение глауцина выполняют, используя реакции с фосфорномолибденовой и азотной кислотами, а также с реактивом Марки.

Количественное определение препаратов проводят методом неводного титрования (индикатор — кристаллический фиолетовый), используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту и титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты. Титруют в присутствии ацетата ртути (II). Можно титровать и без ацетата ртути, но тогда в качестве растворителя используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:10). Количественное определение препаратов можно выполнять и другими методами.

Апоморфина гидрохлорид хранят по списку А, а глауцина гидрохлорид — по списку Б, в сухом, защищенном от света месте. Апоморфина гидрохлорид применяют как рвотное средство, а глауцина гидрохлорид — в качестве противокашлевого средства.

Производные хинуклидина. Хинуклидин представляет собой гетероциклическую систему, включающую два пиперидиновых цикла. Его производные оказались весьма активными по отношению к холино- и гистаминоергическим системам организма. В лечебной практике используют *ацеклидин*, *оксилидин*, *фенкарол*, *темехин*, *имехин*, *квалидил*. Исходными продуктами синтеза этих производных являются хинуклидон-3 и 3-оксихинуклидин. Препараты представляют собой соли соляной (оксилидин, фенкарол), бромводородной (темехин), салициловой (ацеклидин) кислот. Это белые кристаллические вещества без запаха, легко (темехин — очень легко) растворимы в воде, растворимы или легко растворимы в этаноле, за исключением фенкарола, который мало растворим в воде и этаноле. Ацеклидин, оксилидин и темехин практически не растворимы в эфире, а фенкарол — в хлороформе. Имехин и ацеклидин легко растворимы в хлороформе.

Подлинность препаратов устанавливают с помощью цветных или осадочных реакций на соответствующие циклы, функциональные группы или анионы связанных кислот. В качестве реактива, образующего окрашенное соединение с хинуклидиновым циклом, можно использовать 2,6-дихлорхинонхлоримин. Он образует продукты конденсации, которые представляют собой извлекаемые хлороформом индофенольные красители. Наличие сложноэфирной группы в ацеклидине и оксилидине подтверждают с помощью гидроксидной реакции.

Ацеклидин образует окрашенные продукты взаимодействия с нитритом натрия в уксуснокислой среде при нагревании. При этом происходит окисление как 3-ацетоксихинуклидина, так и связанной с ним салициловой кислоты. На основе этой цветной реакции разработаны способы идентификации и определения ацеклидина. Фенкарол обнаруживают с помощью раствора рейнеката аммония, образующего розовый творожистый осадок, растворимый в ацетоне. При испытании имехина устанавливают наличие четвертичного аммониевого катиона по образованию желтовато-коричневого осадка с раствором натриевой соли 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты.

Для идентификации производных хинуклидина используют реакцию образования ионных ассоциантов с сульфоптаleineвыми красителями при определенном значении pH. Ряд красителей дает избирательные цветные реакции. По окраске ионных ассоциантов, образующихся с бромфеноловым синим при различных значениях pH, можно отличить друг от друга окселидин, квалидил, фенкарол.

Количественное определение препаратов выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, используя в качестве титранта 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор — кристаллический фиолетовый). Ацеклидин можно также определить путем нейтрализации связанной салициловой кислоты 0,1 М водным раствором гидроксида натрия (индикатор — фенолфтаlein) в присутствии хлороформа; фенкарол — методом экстракционного титрования в кислой среде, используя в качестве титранта 0,01 М раствор лаурилсульфата натрия.

Ацеклидин хранят по списку А, остальные препараты — по списку Б, в хорошо укупороженных банках из оранжевого стекла. Ацеклидин назначают при атониях желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря; окселидин проявляет успокаивающее и гипотензивное действие, которое оказывает и темехин с имехиноном; фенкарол — противогистаминное (противоаллергическое) действие.

Производные тропана. Тропан представляет собой бициклическое основание, включающее два конденсированных цикла: пирролидин и пиперидин. Он является основой ряда алкалоидов и их синтетических аналогов. По химическому строению они могут быть разделены на производные спирта тропина и производные оксикислоты экгонина (тропин-2-карбоновой кислоты).

Препараты алкалоидов, производные тропана и их синтетические аналоги. К этой группе относятся соли алкалоидов: *атропина сульфат*, *скополамина гидробромид* и их синтетические аналоги: *гоматропина гидробромид*, *тропацин* и *тропафен*.

Атропин получают из корней скополии (семейство пасленовых), а также синтетически. Потребность в скополамина гидробромиде удовлетворяется получением его из семян дурмана индийского (семейство пасленовых). Синтез аналогов тропановых алкалоидов осуществляют из тропина по общей схеме синтеза сложных эфиров. Для синтеза гоматропина, тропацина и тропafenа берут соответственно миндальную, дифенилуксусную и α -фенил- β -(*n*-ацетоксифенил)-пропионовую кислоту или хлорангидриды этих кислот.

Это белые кристаллические вещества, у тропацина и тропafenа допускается слабый кремовый оттенок. Препараты легко растворимы в воде. По растворимости препаратов в хлороформе можно отличить препараты природных алкалоидов от синтетических аналогов.

Для испытания подлинности препаратов используют реакцию Витали–Морена, основанную на их гидролизе и нитровании выделившихся кислот (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры. Общая реакция на препараты заключается в осаждении оснований из растворов действием гидроксидов щелочных металлов. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности атропина сульфата и гоматропина гидробромида, основания которых имеют характерную температуру плавления. Кроме того, используют осадительные реактивы: раствор пикриновой кислоты, раствор йода, реактивы Марки, Драгендорфа и др.

Количественное определение всех препаратов выполняют методом неводного титрования в среде безводной уксусной кислоты (титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый). Титрование препаратов (за исключением атропина сульфата) проводят в присутствии ацетата ртути (II), подавляющего диссоциацию галогенид-ионов. Атропина сульфат определяют без ацетата ртути, так как серная кислота ведет себя как основная кислота. Имеются также способы определения препаратов методом нейтрализации в водно-спиртовой среде в присутствии хлороформа, который извлекает образующееся в процессе титрования основание (индикатор — фенолфталеин).

Препараты хранят по списку А, тропafen — по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняя от света и влаги. Большинство препаратов используется в качестве холинолитиков.

Препараты алкалоидов, производных экгонина. Основу химической структуры этих препаратов составляет оксикислота экго-

нин. Основным алкалоидом группы является кокаин, выделенный в 1860 г. из южноамериканского растения эритроксилона кока. Синтетический кокаин представляет собой рацемат, из которого выделяют левовращающийся оптический изомер и кристаллизуют в виде гидрохлорида.

Кокаина гидрохлорид — белое вещество, очень легко растворимое в воде и легко в этаноле, растворимо в хлороформе и практически не растворимо в эфире.

ГФ рекомендует для установления подлинности кокаина капельную реакцию с 1%-ным раствором перманганата калия. Образуется кристаллический фиолетовый осадок перманганата кокаина. Препарат можно идентифицировать с помощью общеалкалоидных реактивов (пикриновой кислоты, раствора йода). Едкие щелочи осаждают из растворов препарата основание кокаина. Реакцию Витали–Морена (в отличие от атропина, скополамина и тропифена) кокаин не дает. Хлорид-ион открывают по образованию хлорида серебра.

Количественное определение по ГФ выполняют методом неводного титрования, подобно другим гидрохлоридам слабых оснований. Определить препарат можно также нейтрализацией 0,1 М раствором гидроксида натрия его спиртовых растворов в присутствии хлороформа (индикатор — фенолфталеин) или обратным йодометрическим методом после осаждения полийодида кокаина.

Препарат хранят по списку А в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла. Применяют в качестве местного анестетика. К кокаину возникает болезненное пристрастие.

Производные пурина. Пуриновые алкалоиды. Пурин — конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух циклов: пиримидина и имидазола. В лечебной практике наиболее широко применяют пуриновые алкалоиды *кофеин*, *теобромин*, *теофиллин* (включены в ГФ). Природным источником получения пуриновых алкалоидов служат отходы чайной промышленности (чайная пыль, обрезки листьев и т. д.), содержащие 1–3% кофеина, и бобы какао. В них содержится также 1,5–2% теобромина. Разработано несколько способов получения этих алкалоидов. Синтетически пуриновые алкалоиды получают из мочевого кислоты. Вначале получают ксантин, а из него — кофеин и теобромин. В ГФ включены также препараты двойных солей пуриновых оснований: *кофеин-бензоат натрия* и *эуфиллин*. Кофеин-бензоат натрия получают смешением водных растворов, содержащих 40% кофеина и 60% натрия бензоата. Аналогичный способ лежит в основе получения эуфиллина (соль теофиллина с 1,2-этилendiамином).

Производные пурина — белые кристаллические вещества без запаха, плохо растворимые в воде: кофеин плохо растворим в холодной воде (1:60), теofilлин мало растворим, теобромин практически не растворим. В горячей воде кофеин и теofilлин легко растворимы, теобромин мало растворим. В этаноле алкалоиды плохо растворимы. Кофеин, в отличие от теofilлина и теобромина, легко растворим в хлороформе. Теofilлин и теобромин растворимы в разведенных растворах кислот и щелочей. Кофеин-бензоат натрия легко растворим, эуфиллин растворим в воде. Кофеин-бензоат натрия трудно растворим в этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Общей реакцией для испытания подлинности препаратов является мурекидная проба, основанная на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (пероксидом водорода, бромной водой, азотной кислотой и др.) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты. Взаимодействуя друг с другом, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Общей реакцией является и действие хлорида ртути (II). При этом образуется белый кристаллический осадок. Подлинность подтверждают и спектрофотометрическим способом.

Идентифицировать препараты можно с помощью осадительных реактивов. Кофеин с 0,1%-ным раствором танина образует белый осадок таната кофеина, растворимый в избытке реактива. Раствор кофеина в горячей воде при добавлении 0,1 М раствора йода остается прозрачным, но при добавлении нескольких капель соляной кислоты образуется бурый осадок. Теofilлин образует в этих условиях темно-коричневый осадок. В отличие от кофеина, теofilлин и теобромин обладают кислыми свойствами, что используется для их выявления и количественного определения. Препараты вначале превращают в натриевые соли раствором гидроксида натрия. В качестве реактива, позволяющего отличить препараты (кофеин, теofilлин и теобромин), используют раствор хлорида кобальта. Теобромин образует осадок серовато-голубого цвета, который выпадает после появления быстро исчезающего фиолетового окрашивания. Теofilлин в тех же условиях образует белый с розоватым оттенком осадок. Кофеин, не обладающий кислотными свойствами, не дает положительной реакции ни с ионом кобальта, ни с ионом серебра. Серебряная соль теобромина при нагревании на водяной бане (до 60°C) образует коричневую желатинообразную массу. Серебряная соль теofilлина представляет собой полупрозрачный студенистый осадок, разжижающийся при нагрева-

нии и вновь застывающий при охлаждении. Теофиллин, в отличие от других пуриновых алкалоидов, образует с щелочным раствором нитропруссиды натрия характерное зеленое окрашивание, исчезающее после добавления избытка кислоты. Имеются и другие общие и идентифицирующие реакции.

Чистоту препаратов по ГФ проверяют, устанавливая допустимые пределы примесей посторонних алкалоидов, используя различные реактивы, например Майера (для кофеина).

Количественное определение препаратов основано на использовании их химических свойств. Кофеин можно оттитровать в неводной среде (хлороформ, уксусный ангидрид, бензол) хлорной кислотой (индикатор — кристаллический фиолетовый). При количественном определении теобромина в качестве неводного растворителя используют муравьиную кислоту и уксусный ангидрид (1:10), индикатором служит раствор судана (III). Для количественного определения теобромина и теофиллина ГФ рекомендует использовать сочетание аргентометрии и косвенной нейтрализации, основанное на образовании солей серебра и выделении эквивалентных количеств азотной кислоты. Ее титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — феноловый красный). Количественное определение теофиллина в эуфиллине выполняют после высушивания в течение 2,5 ч при 125–130°C, используя сочетание методов аргентометрии и косвенной нейтрализации. Теофиллин в эуфиллине можно определить аргентометрическим методом с использованием в качестве индикатора амидопирин. Спектрофотометрическое определение кофеина и кофеин-бензоата натрия выполняют, используя в качестве растворителя воду (272 нм), а теобромина и теофиллина — 0,1 М раствор гидроксида натрия (272 нм). Предложены также фотоколориметрические и фототурбидиметрические методики определения пуриновых алкалоидов в лекарственных формах.

Препараты хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре.

Кофеин и его соль применяют в качестве стимуляторов ЦНС, а теобромин, теофиллин и эуфиллин — как спазмолитические и диуретические средства.

Производные эуфиллина *дипрофиллин* и *ксантинола никотинат* используют для улучшения периферического и церебрального кровообращения, при спазмах коронарных сосудов, гипертонической болезни.

Синтетические 6,9-замещенные пурина. Наиболее широко в лечебной практике используют *меркаптопурин*, *азатиоприн*, *рибоксин*, *натрия аденозинтрифосфат двузамещенный*.

Синтез меркаптопурина осуществляют из гипоксантина, действуя на него пентасульфидом дифосфора в среде безводного пиридина. Рибоксин получают микробиологическим синтезом. Источник получения натрия аденозинтрифосфата двузамещенного — дрожжи. Это кристаллические вещества желтого (меркаптопурин), светло-желтого (азатиоприн), белого с желтоватым оттенком (рибоксин) или белого (натрия аденозинтрифосфат двузамещенный) цвета. В воде меркаптопурин и азатиоприн практически не растворимы, рибоксин медленно и трудно растворим, натрия аденозинтрифосфат двузамещенный легко растворим. В этаноле рибоксин очень мало растворим, меркаптопурин и азатиоприн практически не растворимы. Два последних растворимы в растворах щелочей и мало растворимы в разведенных кислотах. Натрия аденозинтрифосфат двузамещенный практически не растворим в этаноле, хлороформе и эфире. Азатиоприн и рибоксин практически не растворимы в хлороформе, а рибоксин — в эфире.

Подлинность рибоксина подтверждают с помощью ИК-спектра. Используют и УФ-спектры поглощения. Раствор 0,005% -ного меркаптопурина в 0,1 М растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения около 325 нм. Азатиоприн в виде 0,01% -ного раствора в этом же растворителе — около 280 нм. Водный 0,001% -ный раствор рибоксина имеет максимум поглощения при 249 нм, в щелочной среде — 253 нм. Отношение оптических плотностей водного раствора при 250 и 260 нм должно быть 1,60 и 1,80. Подлинность меркаптопурина можно подтвердить цветными реакциями. С раствором нитропрусида натрия в щелочном растворе препарата появляется желто-зеленое окрашивание, переходящее при подкислении в темно-зеленое. При действии на препарат в растворе аммиака хлорида меди (III) и гидроксиламина гидрохлорида выпадает оранжево-желтый осадок.

При испытании на чистоту в препаратах обнаруживают наличие примесей других производных пурина, являющихся источником их получения или продуктами разложения.

Количественное определение меркаптопурина основано на образовании двузамещенной соли серебра. Определение выполняют обратным аргентометрическим методом при растворении препарата в растворе аммиака. Определение можно выполнить и методом обратного меркуриметрического титрования. Количественное определение азатиоприна может быть выполнено методом неводного титрования (подобно барбитуратам), используя растворитель диметилформамид. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом. Содержание азатиоприна и рибоксина в препаратах определяют спектрофотометрическим методом. Растворитель для азатиопри-

на — 0,1 М раствор соляной кислоты, для рибоксина — вода. Количественное определение натрия аденозинтрифосфата двузамещенного основано на одновременном использовании трех методов анализа: потенциометрии, ионообменной хроматографии и спектрофотометрии в УФ-области.

Меркаптопурин и азатиоприн хранят по списку А, остальные препараты — по списку Б в хорошо укупоренной таре, сухом, защищенном от света месте. Меркаптопурин применяют для лечения злокачественных опухолей, азатиоприн — как иммунодепрессант после пересадки органов; рибоксин и натрия аденозинтрифосфат — для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Антиметаболитом пурина является противоопухолевый препарат *фопурин*, который применяют подобно меркаптопурину.

Производные пиразолопиримидина. Пиразолопиримидин — гетероциклическая система, очень близкая по химическому строению с 9Н-пурином. Исследования в этом ряду привели к созданию препарата *амопуринола*.

Препарат практически не растворим в воде, этаноле, хлороформе, эфире, трудно растворим в диметилсульфоксиде, легко — в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Подлинность препаратов устанавливают по ИК-спектру, сравнивая его со спектром сравнения, а также УФ-спектрофотометрией.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования (растворители — диметилсульфоксид или диметилформамид), титрантом служит 0,1 М раствор гидроксида натрия в смеси метанола и бензола (индикатор — тимоловый синий). Конечную точку устанавливают потенциометрическим методом.

Хранят аллопуринол по списку Б в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте. Назначают при подагре.

Производные птерина. Витамины, производные птерина. Производное птеридина — 2-амино-4-оксипиридин — известно под названием птерин, который является составной частью молекулы кислоты фолиевой (Вс), поэтому эта группа витаминов названа птериновой. В ГФ включена *кислота фолиевая*, представляющая собой кристаллическое вещество желтого или желто-оранжевого цвета, практически не растворимое в воде и органических растворителях, трудно растворимое в разведенных минеральных кислотах (лучше при нагревании) и легко — в растворах гидроксидов щелочных металлов.

Качественную и количественную оценку витамина можно проводить УФ-спектрофотометрией. ГФ рекомендует устанавливать подлинность по наличию трех характерных максимумов в УФ-спектре

поглощения препарата в 0,1 М растворе гидроксида натрия (256, 283 и 365 нм). Способ фотоколориметрического определения основан на предварительном окислении препарата перманганатом калия до птериновой и *n*-аминобензоилглутаминовой кислот, с использованием азокрасителя.

Препарат хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом, темном месте. Назначают для лечения и профилактики различных анемий.

Производные фолиевой кислоты. Структурный аналог и антагонист кислоты фолиевой — препарат метотрексат, представляющий собой смесь 4-дезоксиг-4-амино-ЛМЖ-метилфолиевой кислоты и других птериновых соединений.

Препарат практически не растворим в воде, этаноле, дихлорэтане, эфире, но легко растворим в растворах щелочей и карбонатов.

Подлинность устанавливают по УФ- и ИК-спектрам поглощения. ИК-спектр должен соответствовать спектру сравнения, а УФ-спектр 0,001 % -ного раствора препарата в 0,1 М растворе гидроксида натрия должен иметь три максимума поглощения (при 258, 303 и 370 нм). Подобно кислоте фолиевой, он окисляется перманганатом калия, образуя голубую флуоресценцию в УФ-свете. Можно использовать и бумажную хроматографию.

Количественное определение выполняют, сочетая бумажную хроматографию с УФ-спектрофотометрией. Это же определение можно выполнить методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Хранят препарат по списку Б в плотно укупоренной таре, предохраняющей от света, при температуре 5–10°С. Используют при лечении опухолевых заболеваний.

Производные изоаллоксазина. Гетероциклическая система изоаллоксазина, подобно птеридину, включает два гетероцикла: пиазин и пиримидин, но содержит еще бензольный цикл, то есть представляет собой бензоптеридин. К препаратам, относящимся к витаминам комплекса В, принадлежат так называемые флавиновые препараты. В лечебной практике применяют *рибофлавин* и *рибофлавина мононуклеотид*. Они сходны по внешнему виду, но различаются по удельному вращению. Рибофлавин мало растворим, а рибофлавина мононуклеотид растворим в воде; и тот и другой практически не растворимы в этаноле и хлороформе; рибофлавин растворим в растворах кислот и щелочей.

Подлинность рибофлавина устанавливают по характерной яркой зеленовато-желтой окраске и интенсивной зеленой флуоресценции водного раствора в УФ-излучении. Флуоресценция исчезает при добавлении растворов соляной кислоты или щелочей. Рибофлавина мо-

нонуклеотид, в отличие от рибофлавина, дает положительную реакцию на ион натрия и на фосфаты, которые образуются после кипячения препарата в течение 5 мин в концентрированной азотной кислоте. Кроме того, определяют (без разрушения) содержание примеси фосфорной кислоты (не более 0,7%) спектрофотометрическим способом, используя в качестве реактива молибдат аммония. В качестве реактива на рибофлавин применяют также концентрированную серную кислоту, от которой при смачивании крупинка препарата приобретает вишнево-красное окрашивание. С солями металлов рибофлавин образует нерастворимые окрашенные комплексоны: с раствором нитрата серебра — оранжево-красного, переходящего в красный, с солями ртути (II) — оранжевого цвета. Эти реакции используют для фотоколориметрического определения рибофлавина в лекарственных формах.

Для качественного и количественного анализа применяют спектрофотометрию в УФ-области, используя в качестве растворителя воду с добавлением уксусной кислоты и ацетата натрия. Выполняют определение при длине волны 267 нм. Из химических методов для количественного определения рибофлавина применяют алкалиметрическое определение после окисления перйодатом калия или после взаимодействия с 0,1 М раствором нитрата серебра, а также периметрию с йодометрическим окончанием и метод Кьельдаля (содержание азота 14,5–15,2%). Имеются и другие методы определения, основанные на окислении, этерификации и пр.

Хранят препараты в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла. Назначают при недостатке данного витамина в организме.

Производные бензотиадиазина и амида хлорбензолсульфоновой кислоты. Производные бензотиадиазина. Конденсированная система бензотиадиазина включает ядро бензо-1,3-диазина (бензопиримидина). Из многочисленных его производных в лечебной практике применяют *дихлотиазид* и *циклометиазид*. Дихлотиазид мало растворим в воде и этаноле. Циклометиазид практически не растворим в воде, хлороформе, эфире; растворим в этаноле и легко — в ацетоне. Растворяясь в растворах щелочей, они образуют соли.

Подлинность препаратов устанавливают по функциональным группам в их молекуле. Сульфамидную группу обнаруживают по образованию окрашенных солей, которые выпадают в осадок при взаимодействии щелочных растворов препаратов с растворами солей тяжелых металлов. Так, при взаимодействии дихлотиазида с хлоридом кобальта выпадает зеленовато-голубой осадок. Циклометиазид с хлоридом кобальта образует осадок голубовато-серого цвета, а с сульфатом меди (II) — белый. Наличие атомов серы в молекулах устанавливают,

окисляя препараты при кипячении с концентрированной азотной кислотой. Образовавшийся сульфат-ион открывают затем с помощью раствора хлорида бария.

Количественно дихлотиазид определяют титрованием в среде неводных растворителей или цериметрическим методом. Цериметрическое определение основано на окислении сульфатом церия до хлортиазида. Избыток сульфата церия определяют йодометрически. Количественное определение циклометиазида основано на гидролизе препарата и взаимодействии в спиртовой среде с эквивалентным количеством гидроксиламина гидрохлорида в присутствии 0,1 М раствора соляной кислоты.

Хранят препараты по списку Б в хорошо закупоренных банках, предохраняя от воздействия света. Используют в качестве диуретических средств.

Производные амида хлорбензолсульфоновой кислоты. По химической структуре с производными бензотиадиазина сходны вещества, содержащие в молекулах амид о-хлорбензолсульфоновой кислоты. Из этой группы применяют *фуросемид* и *оксодолин (хлорталидон)*. Это белые кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, трудно или мало — в этаноле, легко (фуросемид) или практически не растворимые (оксодолин) в эфире, но легко растворимые в растворах гидроксида натрия.

Подлинность препаратов устанавливают по ИК-спектрам (сравнение со стандартными образцами). УФ-спектр 0,0005%-ного раствора фуросемида в 0,01 М растворе гидроксида натрия имеет два максимума поглощения — при 228 и 271 нм, а 0,05%-ный раствор оксодолина в том же растворителе — один максимум при 335 нм. Используют и цветные реакции: раствор фуросемида в этаноле после добавления *n*-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное; раствор оксодолина в серной кислоте имеет интенсивное желтое окрашивание, которое после нагревания на водяной бане и добавления 1-нафтола переходит в красно-фиолетовое.

Количественное определение фуросемида основано на кислотно-основном титровании в среде диметилформамида. Оксодолин можно определить методом неводного титрования, используя в качестве растворителя пиридин и титрант — гидроксид тетрабутил-аммония. Эквивалентную точку устанавливают потенциометрическим методом.

Хранят препараты по списку Б в защищенном от света месте. Применяют в качестве диуретических и гипотензивных средств.

К препаратам, обладающим диуретическим действием и сходным по химической структуре, относится *буфенокс* — производное *m*-аминобензойной кислоты.

Производные фенотиазина. Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из шестичленного гетероцикла тиазина и двух ядер бензола. Производные фенотиазина можно разделить на две группы: к первой относятся 10-алкилпроизводные фенотиазина — *пропазин*, *дипразин*, *аминазин*, *трифтазин*, обладающие нейролептическим и противогистаминным действием, ко второй — 10-ацилпроизводные фенотиазина — *этаперазин*, *нонахлазин*, *этмозин*, *этацизин*, которые используют при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Синтез производных фенотиазина состоит из трех стадий: получения фенотиазинового ядра, синтеза алкильного или ацильного радикала, присоединения радикала к фенотиазinovому ядру.

Это белые или со слабым желтоватым, сероватым, кремовым оттенком кристаллические вещества. Препараты легко окисляются, на свету темнеют (аминазин, трифтазин, этаперазин, этмозин) или приобретают красное (хлорацизин), сине-зеленое (пропазин) окрашивание.

Особенно легко окисляются растворы препаратов. Они легко или очень легко растворимы в воде, легко или растворимы в этаноле, практически не растворимы в эфире. Нонахлазин, этацизин и этмозин растворимы или мало растворимы в воде и этаноле, чем отличаются от других производных фенотиазина.

Для испытания подлинности препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. ГФ рекомендует устанавливать удельный показатель поглощения при испытании трифтазина (0,001% -ный раствор препарата в 0,01 М растворе соляной кислоты при длине волны 256 нм), раствора пропазина — два максимума поглощения (при 252 и 302 нм), 0,0005% -ного раствора этаперазина — тоже два максимума поглощения (в области 254 и 306 нм). Перспективной для контроля качества этих соединений оказалась ВЭЖХ, которую можно использовать для идентификации, контроля чистоты и количественного определения. Кроме того, для испытания подлинности используют способность препаратов легко окисляться с образованием окрашенных продуктов. Используют бромную воду, азотную кислоту, хлорид железа (III), пероксид водорода, концентрированную серную кислоту. Эти реакции мало специфичны, и все препараты образуют продукты окисления, имеющие красное, вишнево-красное, красно-оранжевое, малиновое окрашивание.

Для идентификации препаратов можно использовать реакцию с концентрированной серной кислотой. В отличие от других производных, с трифтазином кислота дает не окрашенный продукт, а желеобразный осадок. Под действием азотной кислоты образуются окрашенные в красный цвет продукты взаимодействия с дипразином и аминазином. Раствор аминазина при этом мутнеет. Нонахлазин, в отличие от других препаратов, не дает окрашенных продуктов с азотной кислотой. Растворы этмозина и этацизина в разведенной соляной кислоте после кипячения окрашиваются в сиреневый цвет, который у этмозина от добавления нитрита натрия переходит в зеленый, а затем в желтый (реакция на морфолиновый цикл). В качестве реактивов для идентификации используют и красители: нонахлазин образует с бромфеноловым синим комплексное соединение, которое экстрагируется бензолом, окрашивая его в желтый цвет; аминазин и этаперазин с 0,1%-ным раствором метиленового синего в присутствии концентрированной серной кислоты приобретает пурпурное окрашивание; пропазин — светло-коричневое; дипразин — пурпурно-коричневое; трифтазин — серовато-зеленое; нонахлазин — красно-коричневое. Для качественного анализа используют также реакции комплексообразования и осаждения. Дифференцировать препараты можно и с помощью ТСХ.

Количественное определение препаратов выполняют различными вариантами метода титрования в неводных средах с титрантом — хлорной кислотой. Для аминазина, дипразиона и пропазина растворителем служит ацетон, индикатором — метиловый оранжевый. Для трифтазина растворитель — ледяная уксусная кислота, индикатор — кристаллический фиолетовый. Указанные условия титрования возможны в присутствии ацетата ртути (III). Определить содержание препаратов можно методом нейтрализации 0,1 М водным раствором гидроксида натрия (индикатор — фенолфталеин). Для извлечения выделяющегося органического основания добавляют хлороформ. Кроме того, используют цери-, йодо- и йодхлорометрическое определения. Для фотоколориметрического определения широко используют цветные реакции, основанные на окислении и комплексообразовании.

Препараты хранят по списку Б в плотно закрытых банках из темного стекла, с залитыми парафином пробками. Используют в качестве нейрорептиков и сердечно-сосудистых средств.

Конденсированные производные азепина и оксазина. Производные дибензоазепина. Азепин — семичленный гетероцикл с одним атомом азота, бензоазепин и его дигидропроизводные (иминодибензил) —

гетероциклические системы, включающие по два бензольных ядра. У этих соединений была установлена антидепрессивная активность, и они получили название трициклических (в молекулах по три цикла) антидепрессантов. Одним из представителей является *карбамазепин* — кристаллическое вещество, практически не растворимое в воде и эфире, растворимое в этаноле и хлороформе. Подлинность устанавливают по цветной реакции его смеси с азотной кислотой, нагревание которой на водяной бане приводит к появлению оранжево-красной окраски. Воздействие УФ-излучения (с длиной волны 365 нм) на кристаллы препарата вызывает интенсивное синее свечение. Подтвердить подлинность препарата можно также по ИК-спектру, который сравнивают со спектром образца.

Количественно препарат определяют методом УФ-спектрофотометрии в максимуме поглощения (285 нм), используя в качестве растворителя этанол. Расчеты ведут путем сравнения результатов измерения со стандартным образцом.

Хранят по списку В в плотно закупоренной таре. Применяют как противосудорожное и противоэпилептическое средство.

Используют и другие трициклические антидепрессанты — *имизин* и *амитриптилин*.

Производные бензодиазепина. Бензодиазепин — гетероциклическая система, включающая ядро и семичленный гетероцикл — 1,4-дiazепин, содержащий два атома азота. Интерес к этим препаратам был вызван их транквилизирующим действием. Осуществлен синтез ряда этих средств, из которых нашли применение *нозепам* (*оксазепам*), *феназепам*, *нитразепам*, *сибазон* (*дiazепам*).

Это белые кристаллические вещества (нитразепам имеет светло-желтую окраску с зеленоватым оттенком), практически не растворимы в воде, мало или трудно — в этаноле. Различаются по растворимости в других растворителях: легко (сибазон), мало (нозепам) или умеренно (нитразепам, феназепам) растворимы в хлороформе, практически не растворимы (феназепам) или мало растворимы в эфире. При нагревании в растворах минеральных кислот они гидролизуются.

Подлинность препаратов устанавливают по характерным особенностям УФ-спектров поглощения. Растворы (0,005–0,0005% -ные) в этаноле имеют максимумы поглощения у нозепама при 229 и 318 нм, у феназепама — при 231 и 320 нм. УФ-спектр 0,0005% -ного раствора нитразепама в смеси с 1 М раствора соляной кислоты и метанола (1:9) имеет максимум поглощения при 280 нм, минимум — при 240 и плечо — в области 343–347 нм. В УФ-спектре сибазона три максимума поглощения: 240, 284 и 360 нм (растворитель — смесь этанола и 0,1 М

раствора соляной кислоты). Различия в УФ-спектрах позволяют идентифицировать препараты.

Существуют и другие реакции для идентификации. Реакцию diazotирования и азосочетания после гидролиза дают только нозепам, нитразепам, феназепам, а сибазон после гидролиза превращается в окрашенное (желтого цвета) производное бензофенона. Используют реакцию пиролиза, воздействуют щелочами в жестких условиях. Органически связанные атомы хлора (нозепам, сибазон) и брома (феназепам) обнаруживают с помощью пробы Бейльштейна (препарат, внесенный на медной проволоке в бесцветное пламя горелки, окрашивает его в зеленый цвет, благодаря образованию летучих галогенидов меди). Атомы галогенов можно обнаружить также путем сжигания в колбе с кислородом, используя в качестве поглощающей жидкости раствор гидроксида натрия. Идентифицировать эти препараты можно по образованию окрашенных флуоресцирующих продуктов в результате воздействия хлорной, серной и другими кислотами. Имеются и другие методы идентификации.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителей муравьиную кислоту (нозепам) или хлороформ (феназепам) в сочетании с уксусным ангидридом; уксусный ангидрид (нитразепам), ледяную уксусную кислоту (сибазон).

Титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты. Эквивалентную точку устанавливают с помощью индикатора кристаллического фиолетового или потенциометрическим методом. Количественное содержание препаратов в лекарственных формах определяют спектрофотометрией по собственному поглощению растворов препаратов в различных растворителях, а также фотоколориметрическим методом с использованием реакции азосочетания (после предварительного гидролиза и diazotирования) или других цветных реакций.

Хранят препараты по списку Б в защищенном от света месте. Применяют в качестве транквилизаторов.

Первым транквилизатором этой группы был *хлорзепид*, который не потерял еще своего значения.

Производные диазафеноксазина. Одним из производных оксазина является антидепрессант трициклического строения *азафен* — кристаллическое вещество, легко растворимое в воде и практически не растворимое в органических растворителях. Его подлинность подтверждают УФ-спектром раствора в 0,01 М растворе соляной кислоты, который может иметь три максимума поглощения (в области 244, 285 и 364 нм).

Количественно азафен определяют неводным титрованием в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатор — кристаллический фиолетовый.

Препарат хранят по списку Б в защищенном от света месте. Применяют как антидепрессантное средство.

Конденсированные производные β-лактамидов тиазолидина и дигидротиазина (пенициллины и цефалоспорины). Пенициллины. Структурной основой природных и полусинтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота, которая включает конденсированные тиазолидиновый и лактамный циклы, обуславливающие биологическую активность этих антибиотиков. Расщепление одного из них приводит к полной потере активности.

Пенициллины получают биосинтетическим (из плесени пенициллиум) и полусинтетическим (из 6-аминопенициллановой кислоты — 6-АПК) путями. Получают 6-АПК из бензилпенициллина (или пенициллинов), воздействуя ферментом пенициллинацилазой, продуцируемым бактериями. Реже используют химические методы расщепления пенициллинов до 6-АПК. Из биосинтетических пенициллинов применяют *натриевую, калиевую, новокаиновую соли бензилпенициллина и феноксиметилпенициллин*. Полусинтетические пенициллины характеризуются наличием в молекуле ароматического или гетероциклического радикалов. Из них наиболее широко используют *ампициллин, оксациллин, карбенициллина динатриевую соль, карфециллина натриевую соль*.

Это белые или почти белые кристаллические порошки без запаха. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина слегка гигроскопичны, карбенициллина динатриевая соль гигроскопична, феноксиметилпенициллин негигроскопичен. Натриевые и динатриевые соли пенициллинов очень легко или легко растворимы в воде. Новокаиновая соль бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин и ампициллин мало и очень мало растворимы в воде. Большинство препаратов мало растворимы в этиловом и метиловом спиртах (динатриевая соль карбенициллина медленно растворима), хлороформе и эфире, феноксиметилпенициллин умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность препаратов подтверждают с помощью УФ- и ИК-спектрофотометрии. Используют и цветную реакцию, основанную на разрыве (3-лактамного цикла и образовании медной соли гидроксамовой кислоты (осадок зеленого цвета)). В препаратах можно обнаружить органически связанную серу после превращения ее в сульфид-ион сплавлением с едкими щелочами. По ГФ соли бензилпенициллина испытывают на ион натрия или калия с помощью соответствующих

реакций или подвергают испытанию на первичные амины (для новокаиновой соли).

Препараты пенициллина отличают друг от друга по разной окраске продуктов реакции с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты. Для идентификации и фотоколориметрического определения солей бензилпенициллина, феноксиметилпенициллина, натриевой соли оксациллина используют реакцию, основанную на образовании полиметиновых красителей.

По требованиям НТД препараты испытывают на токсичность, пирогенность, стерильность (ГФ), а натриевую и калиевую соли бензилпенициллина — на термостабильность.

Количественное определение по ГФ состоит из двух этапов: определения суммы пенициллинов и установления содержания соответствующего препарата. При анализе природных пенициллинов их сумму определяют йодометрическим методом. Сущность способа — продукт инактивации пенициллина (1 М раствором гидроксида натрия натриевую соль пенициллиновой кислоты окисляют йодом (в ацетатном буфере, pH 4,5)). Используют и обратный йодометрический метод: количественное определение солей бензилпенициллина выполняют гравиметрическим методом. В новокаиновой соли бензилпенициллина определяют содержание новокаина, который извлекают хлороформом (новокаина должно быть не менее 37,5 и не более 40,5%). Кроме перечисленных, используют и другие реакции количественного определения.

Биологическую активность устанавливают по антибактериальному действию на тест-микроб (золотистый стафилококк). 1 ЕД должна соответствовать 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина (1670 ЕД в 1 мг).

Хранят препараты по списку Б в герметически закрытых флаконах. Применяют с учетом чувствительности патогенной микрофлоры.

Цефалоспорины. Цефалоспорины, сходные по строению с пеницилинами, представляют собой производные 7-аминоцефалоспоровановой кислоты (7-АЦК) и 7-аминодезацетоксицефалоспоровановой кислоты (7-АДЦК). Биосинтез этих препаратов сходен. Источник полусинтетических цефалоспоринов — природный цефалоспорин С. Применяют *цефалексин* и *цефалотина натриевую соль*. Это белые порошки, практически не растворимы в хлороформе и эфире. Цефалотина натриевая соль легко растворима в воде и мало — в этаноле, цефалексин трудно растворим в воде и практически не растворим в этаноле.

Для испытания подлинности используют УФ- и ИК-спектрометрию. Подлинность препаратов можно установить, действуя смесью

80%-ного раствора серной кислоты и 1%-ного раствора азотной кислоты. Цефалексин приобретает желтое окрашивание, а цефалотина натриевая соль — оливково-зеленое, переходящее в красно-коричневое. Открывают также ион натрия в натриевой соли цефалотина.

Количественное определение основано на предварительном щелочном гидролизе до образования производных цефалоспориновой кислоты (7-АДЦК и 7-АЦК), которые окисляют титрованным раствором йода (параллельно анализируют стандартные образцы). Определение может быть выполнено методом неводного титрования (растворители — муравьиная и ледяная уксусная кислоты в смеси с ацетоном). Можно использовать и меркуриметрический метод.

Хранят препараты по списку Б. Используют при инфекциях, вызываемых чувствительной к препаратам микрофлорой.

В последнее время получено несколько поколений новых цефалоспоринов, отличающихся более высокой эффективностью.

Конденсированные производные коррина и нуклеотида бензимидазола (кобаламины). Цианокобаламин получают при производстве стрептомицина (при биосинтезе антибиотика из побочного продукта). Молекула витамина состоит из двух частей: кобальтового комплекса нуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы, которая включает шесть амидных групп (три ацетамидные и три пропионамидные), а также восемь метильных групп. В ГФ включен цианокобаламин. Он умеренно и медленно растворим в воде, растворим в этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе.

Идентифицируют препарат по атому кобальта после минерализации азотной кислотой. Полученный нитрат кобальта образует окрашенный продукт с азокрасителем пиридоксина в водно-ацетоновой среде при pH 7, с максимумом поглощения при 515–520 нм. Кобальт можно обнаружить и после сплавления с гидросульфатом калия. Для испытания подлинности и чистоты, а также количественного определения используют УФ-спектрофотометрию. Количественно препарат определяют в водных растворах при длине волны 361 нм, параллельно измеряя образец. Содержание витамина должно быть не менее 95%. Существует биологический метод определения (очень длительный) и атомно-абсорбционный. Препарат хранят в хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте. Применяют при различного рода анемиях.

Кроме того, выпускают препараты *оксикобаламин* и *кобамамид*, очень сходные по химической структуре и действию с цианокобаламином.

Препараты назначают при анемиях различного генеза, а кобамамид и в качестве анаболического средства.

2. ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

2.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

2.1.1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Токсикологическая химия — наука о химических превращениях токсических веществ и их метаболитов в организме, методах их выделения из объектов биологического происхождения, обнаружения и количественного определения.

Ветеринарная токсикологическая химия в решении своих задач тесно связана с целым рядом смежных научных дисциплин: фармакологией, биохимией, молекулярной биологией, неорганической, органической и аналитической химией, ботаникой, зоологией, зоогигиеной, паразитологией, кормопроизводством, защитой растений, кормлением животных, физиологией и патологической физиологией, клинической диагностикой, терапией внутренних незаразных болезней, ветеринарно-санитарной экспертизой, поскольку все эти сельскохозяйственные науки используют целый ряд общих методов и принципов для согласованного заключения о безопасности и безвредности кормов, продуктов животноводства и других объектов окружающей природы.

Предмет и задачи токсикологической химии. С развитием химии, химической промышленности и фармации увеличилось число лекарственных средств и веществ, применяемых в разных сферах человеческой деятельности, многие из которых оказались токсичными. Современному человечеству приходится жить в обстановке токсикологической напряженности, вызванной экологическими и техногенными

катастрофами, профессиональными отравлениями, развитием различных заболеваний химической этиологии. Более 6 млн наименований химических соединений, содержащихся в окружающей среде, представляют потенциальную опасность для здоровья людей и животных.

Основными задачами токсикологической химии являются:

- 1) разработка новых и усовершенствование уже применяемых химических и физико-химических методов изолирования токсических веществ из соответствующих объектов;
- 2) разработка эффективных методов очистки вытяжек, полученных из объектов химико-токсикологического анализа;
- 3) внедрение в практику химико-токсикологического анализа новых чувствительных и специфических реакций и методов обнаружения токсических веществ, выделенных из соответствующих объектов;
- 4) разработка и внедрение в практику химико-токсикологического анализа чувствительных методов количественного определения токсических веществ;
- 5) изучение метаболизма токсических веществ в организме и разработка способа анализа метаболитов.

2.1.2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

Понятие о яде и отравлении. Что такое яд? Точного определения этому слову нет. Вопрос до сих пор остается открытым, так как любое химическое вещество может быть ядом или лекарством, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма.

В XVI в. швейцарский врач-алхимик Парацельс произнес слова: «Все есть яд! Ничто не лишено ядовитости; и только доза отличает яд от лекарства».

Действительно, любое лекарство в больших дозах — яд; а даже самое токсичное вещество в малых дозах — лекарство.

Собственно ядом являются вещества, способные в малых дозах вызвать нарушение жизнедеятельности организма или его гибель.

В токсикологии существует юридическое и общебиологическое понятие яда.

Юридическое: яды — сильнодействующие вещества (список «А»); пестициды — яды, учет и хранение которых строго соблюдается.

Общебиологическое: яд — любое химическое вещество при обязательном поступлении в организм в дозе, способной вызвать патологический процесс, нередко заканчивающийся летальным исходом.

Lim ac (по фамилии автора показателя — Лима) — минимальная пороговая доза токсического вещества в мг/кг при однократном вве-

дении внутрь или подкожно, вызывающая у животных нарушения жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций, т. е. порог однократного (острого) действия.

ЛД₀ — максимально переносимая доза ядовитого вещества в мг/кг при однократном введении внутрь или подкожно, вызывающая токсический эффект без летального исхода в течение последующего двухнедельного наблюдения.

ЛД₅₀ — среднесмертельная доза токсического вещества в мг/кг, вызывающая при однократном введении внутрь или подкожно в течение двухнедельного наблюдения гибель 50% животных.

ЛД₁₀₀ — смертельная доза токсического вещества, вызывающая гибель всех подопытных животных при тех же условиях.

Смертельные концентрации (дозы) вызывают гибель всех (СК₁₀₀) или половины (СК₅₀) животных при остром или хроническом отравлении.

Максимально переносимые концентрации (СК₀) вызывают клинические признаки отравления, не обуславливая гибели животных.

Пороговые концентрации (ПК) — минимальные концентрации, вызывающие достоверно патологические изменения в организме, регистрируемые наиболее чувствительными методами исследования.

ПК_{ост} — пороговая концентрация острого действия, установленная на лабораторных животных при однократном воздействии в остром эксперименте, мг/л.

ПК_{хр} — пороговая концентрация хронического действия установленная на лабораторных животных при длительном многократном воздействии в хроническом эксперименте, мг/л.

ПДК — предельно допустимая концентрация вещества в воздухе, не вызывающая токсических явлений у подопытных животных, мг/м³.

ОБУВ — ориентировочный безопасный уровень вещества в воздухе в мг/м³.

КВИО — коэффициент возможного ингаляционного отравления. Представляет собой отношение насыщающей концентрации вещества в воздухе в рабочей зоне в мг/м³ при 20°C (C_{нас.}²⁰) к среднесмертельной (CL₅₀) для подопытных животных.

Отравление — патологический процесс, возникающий при попадании яда в организм, способного вызвать нарушение жизненно важных функций организма и создать опасность для жизни животного.

Отравление — болезнь от яда. В отличие от большинства незаразных и инфекционных заболеваний отравления животных характеризуются следующими особенностями:

1) внезапное наступление интоксикации с острым течением и сравнительно быстрая гибель животных;

2) массовость интоксикации, протекающей с одинаковыми клиническими признаками и патологическими изменениями;

3) интоксикация проявляется или сразу же после кормления или в первые часы после кормления;

4) температура тела в пределах нормы или понижена;

5) симптомы: нарушение функции ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и нервной системы.

В зависимости от вида и количества яда отравления могут быть сверхострыми, острыми, подострыми и хроническими.

Сверхострое течение характеризуется поражением ЦНС — конвульсии, нарушение координации движений, животное погибает примерно через 1–2 ч.

Для острого течения характерно внезапное проявление интоксикации, быстрое течение и высокая смертность. Оно может проявляться в *легкой* (нерезко выраженные клинические признаки, проходящие через 2–3 дня); *средней* (отчетливо выраженные клинические признаки, исчезающие через 5–6 дней) и *тяжелой* (резко выражены клинические признаки, ослабление и исчезновение зрительных и слуховых рефлексов, поражение ЦНС и вегетативной нервной системы, гибель животных наступает через 24–48 ч) *степеней*. При отсутствии летального исхода выздоровление наступает медленно.

Подострое отравление протекает в течение нескольких дней и заканчивается чаще выздоровлением и реже гибелью животного.

Хроническое отравление наблюдается в результате многократного поступления в организм животного относительно небольших доз ядовитого вещества, обладающего материальной или функциональной кумуляцией. Может долгое время (месяцами) оставаться незамеченным, но при этом медленно наступают дегенеративные изменения в органах и тканях.

Хронические интоксикации вызывают яды, имеющие депо в организме (препараты наперстянки, тяжелые металлы, пестициды (ХОС), диоксины и пр.). Они накапливаются до критической дозы или возникает какой-то сбой в организме, и тогда яд сразу же в больших дозах выбрасывается из депо в общий кровоток, и может быть отравление, не исключен рефлекторный шок.

Хронические интоксикации опасны еще и тем, что, хотя и нет симптомов отравления, но заметно снижается продуктивность животных, плодовитость и качество потомства (нежизнеспособное или уроды); снижается естественный иммунитет специфический иммуногенез.

Возникает потенциальная опасность для здоровья людей, употребляющих в пищу мясо, молоко, яйца кур, поскольку эта продукция приобретает вредные и даже ядовитые свойства, так как может содержать токсические вещества или их метаболиты.

Важнейшими разделами ветеринарной токсикологии являются токсикокинетика и токсикодинамика ядовитых веществ в организме животных.

Токсикокинетика рассматривает закономерности всасывания, распределения, накопления, метаболизма (биотрансформации) и выведения ядовитых веществ при остром и хроническом отравлении сельскохозяйственных животных.

Основными путями поступления ядовитых веществ в организм сельскохозяйственных животных являются: пищеварительный тракт, органы дыхания и кожные покровы. Ядовитые вещества через желудочно-кишечный тракт поступают в основном при бесконтрольном скармливании кормов, загрязненных токсическими веществами или содержащих завышенные количества некоторых кормовых добавок: поваренной соли, карбамида, хлопкового шрота, льняного и рапсового жмыхов и других, а также при поедании ядовитых растений и при поении животных из загрязненных источников.

Токсикодинамика рассматривает вопросы механизма токсического действия ядовитых веществ на организм животных с учетом первичной реакции яда и ферментов, составляющей молекулярную основу токсического эффекта.

2.1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ

Попытки классификации ядов были предприняты в глубокой древности. Так, древнегреческий ученый Теофраст (370–286 гг. до н. э.) написал обзор по растительным ядам, а его соотечественник Диоскорид (греческий врач при дворе императора Нерона), классифицировал яды на растительные, животные и минеральные.

Трудность в классификации ядов (токсических веществ) состоит, прежде всего, в том, что большинство их обладает политропным (многожественным) действием. Поэтому простейшей классификацией является разделение ядов по их происхождению или способу получения, или источнику отравления.

С этих позиций все яды можно разделить на две большие группы: яды биологической и яды небиологической природы.

Яды биологической природы (токсины). Делятся на яды животных, растений и бактерий.

Яды животного происхождения. На Земле ядовитых животных насчитывается около 5000 видов, в том числе простейшие, кишечнополостные, паразитические моллюски, иглокожие, рыбы, амфибии, рептилии, млекопитающих. В пределах РФ встречается около 1500 видов ядовитых животных.

Как правило, яды животных представляют собой сложные смеси, основным компонентом которых являются протеины, обладающие высокой биологической активностью, и ферменты (токсины ботулина А, дифтерийные токсины, яды змей и т. д.).

Яды растительного происхождения подразделяются на яды высших растений (гликозиды, алкалоиды, токсальбумины и др.) и яды низших растений, грибов и паразитических грибов. Среди высших растений бесчисленное множество содержит токсические агенты. Многие из них известны и наиболее полно описаны, особенно те из них, которые используются в медицине. Это опиум, морфин, атропин, сердечные гликозиды, салицилаты, хинин, резерпин.

Низшие растения также являются источником многих токсичных агентов. Высокая токсичность патогенных организмов позволяет использовать пенициллин, окситетрациклин, хлорамфеникол и эритромицин в медицинских целях. Вместе с тем, токсические метаболиты (продукты их биотрансформации) микроскопических грибов (микотоксины) при попадании с пищей в организм животных вызывают сильнейшие отравления. Среди микотоксинов своими токсическими свойствами и широким распространением выделяются афлатоксины, ократоксины, трихотецены, зеараленон и патулин. Помимо высокой токсичности многие из микотоксинов обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами. Известно около 100 токсичных микотоксинов, которые вырабатываются 250 грибами.

Яды небиологической природы (токсиканты). Несмотря на их многочисленность и при всей условности отнесения, яды этого типа можно отнести к следующим группам:

- сельскохозяйственные яды;
- промышленные яды;
- бытовые яды;
- лекарственные яды;
- газы.

Сельскохозяйственные (с/х) яды. Существует два пути отравления с/х ядами: 1) в процессе их производства, хранения, приготовления к использованию и их использования; 2) случайный, когда яд может попасть в организм с пищей, обработанной с/х ядами.

По *производственному назначению* пестициды (вещества, применяемые для борьбы с вредными организмами) подразделяются на следующие группы:

- акарициды — средства для борьбы с клещами;
- арборициды — средства для уничтожения нежелательных кустарников и деревьев при мелиорации;
- альгициды — средства для уничтожения водорослей в водоемах;
- аттрактанты — вещества, привлекающие вредных насекомых;
- афициды — средства для борьбы с тлями;
- гербициды — средства для борьбы с сорными растениями;
- дефолианты — средства для удаления листьев с технических культур при машинной уборке урожая;
- десиканты — средства для подсушивания растений;
- зооциды или родентициды — средства для борьбы с грызунами;
- инсектициды — средства для борьбы с вредными насекомыми;
- моллюскоциды или лимациды — средства для борьбы с моллюсками и слизнями;
- ларвициды — средства для уничтожения личинок и гусениц насекомых;
- нематоциды — средства для борьбы с круглыми червями;
- овициды — средства для уничтожения яиц насекомых;
- ретарданты — регуляторы роста растений;
- репелленты — средства для отпугивания насекомых;
- фунгициды — средства для борьбы с различными грибами;
- ихтиоциды — средства для борьбы с сорными видами рыб;
- хемотрестерилианты — средства для стерилизации самцов и самок вредных насекомых.

По химическому составу пестициды подразделяются на фосфор-, хлор- и ртутноорганические; карбаматные; производные хлорфеноксиксусной кислоты, мочевины и триазины; гетероциклические и медьсодержащие соединения; нитро- и хлорпроизводные фенола; циан-, родан- и фторсодержащие соединения.

Промышленные яды. Группа промышленных ядов является самой большой, так как на сегодняшний день человеком синтезировано около 7 млн химических соединений, являющихся потенциальными ядами.

К промышленным ядам относятся нитросоединения (азотсодержащие: анилин, пиридин и многие другие), галогенированные углеводороды (хлороформ, дихлорэтан и т. п.), спирты, гликоли (метанол, этанол, этиленгликоль и др.), сложные и простые эфиры, альдегиды,

кетоны, углеводороды, продукты переработки нефти, кислоты, гидрооксиды, металлические яды — сами металлы и их соединения, цианиды, сульфиды и т. п.

Бытовые яды:

а) косметические средства — лосьоны (тиогликоляты, тиоглицерин), депиляторы (сульфид бария, щелочи), тушь для ресниц (нафтиламин, фенилендиамин и другие ароматические амины), краска для волос (соли серебра, ртути, свинца, висмута), пудра для лица (пигменты, тальк) и т. д.;

б) пищевые яды — токсины ботулизма, токсины стафилококка и других бактерий; яды, образовавшиеся в результате неправильного хранения пищевых продуктов;

в) средства бытовой химии — отбеливатели, мыла, детергенты, чистящие, растворители, лаки и краски для хозяйственных работ и прочие химические средства, предназначенные для использования в домашних условиях.

Часто яды классифицируют по месту их действия, т. е. биологической мишени — яды общего действия, яды центральной и периферической нервной системы, гепато-, нефро- и цитотоксичные яды, мутагены, канцерогены и т. д.

В основу фармакологической классификации положен фармакологический эталон — яды, обладающие курареподобной, холиномиметической и другими видами активности, в основу биохимической — тип взаимодействия ядов с ферментами. Существующее множество классификаций лишь подчеркивает многообразие интересов различных областей медицины к действию ядовитых и токсичных веществ на живой организм.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ ПО МЕТОДАМ ИХ ИЗОЛИРОВАНИЯ

Классификация ядовитых веществ по методам их изолирования является главной специфической особенностью токсикологической химии. Выделяют токсические вещества органической и неорганической природы.

1. Токсические вещества органической природы.

Группа веществ, изолируемых дистилляцией с водяным паром («летучие яды»):

- синильная кислота, спирты, этиленгликоль, алкилгалогениды — хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, формальдегид, ацетон, фенол, уксусная кислота и т. п.

Группа веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией:

- лекарственные вещества — барбитураты, алкалоиды, 1,4-бензодиазепины, производные фенотиазина и т. п.;
- наркотические средства — опиаты, каннабиноиды, производные амфетамина, кокаин;
- пестициды фосфорорганические, ртутьорганические, хлорорганические, производные карбаминовой кислоты, производные фенола.

2. Токсические вещества неорганической природы.

Группа веществ, изолируемых минерализацией («металлические яды»):

- соединения Pb, Ba, Mn, As, Sb, Cu, Ag, Hg и др.

Группа веществ, изолируемых экстракцией (настаиванием) с водой и последующим диализом:

- кислоты (серная, азотная, хлористоводородная), щелочи (гидроксиды натрия, калия, аммония), соли азотной и азотистой кислот.
- Группа веществ, требующих особых методов изолирования:
- соединения фтора.

Группа веществ, не требующих особых методов изолирования:

- вредные пары и газы, оксид углерода.

2.1.4. ПЛАН ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

ОБЩАЯ СХЕМА И ПОРЯДОК ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед началом исследований химик-токсиколог обязан детально ознакомиться с сопроводительными документами и убедиться в достоверности присланного материала путем осмотра целостности упаковки, надписей и печатей. Иногда есть необходимость выяснить, включены ли инфекционные заболевания. После осторожного вскрытия упаковок проводят внешний осмотр проб, результаты которого подробно заносят в рабочий журнал.

Обычно присланный материал ориентировочно разделяют на три части (особенно при массовых отравлениях): одну часть опечатывают для хранения не менее 6 мес.; две части используют для качественного и количественного определения ядовитых веществ. С целью предотвращения химического превращения их материал необходимо исследовать в день поступления, особенно в случаях прижизненного подтверждения диагноза.

Анализ начинают с составления плана исследований, который определяется результатами изучения сопроводительных документов и внешнего осмотра проб. От правильности составленного плана во многом зависит оперативность и точность исследований. При этом необходимо учитывать, что объекты анализа в большинстве случаев неповторимы.

План химико-токсикологического анализа должен быть построен так, чтобы наиболее рационально и с малой затратой времени решить главную задачу — обнаружить и определить количественно ядовитые вещества и (или) их метаболиты в исследуемых объектах.

Составление плана проводится в соответствии с приказами МЗ РФ № 289 от 05.10.1989 и № 161 от 24.04.2003.

ОСМОТР ПРИСЛАННОГО НА АНАЛИЗ ОБЪЕКТА

Наружный осмотр объекта. Объекты подвергают подробному осмотру и сравнивают с описанием в сопроводительном документе. Обращают особое внимание на особенности упаковки объекта, надписи на банках, склянках, пакетах, ящиках, коробках, на их содержание, оттиск, целостность печати. Убедившись в полном соответствии, приступают к вскрытию упаковки, что делается осторожно, чтобы предотвратить попадание в сам объект частей печати или упаковки.

Осмотр объекта после вскрытия упаковки. Данные осмотра объекта позволяют предположить, чем произошло отравление, и включить в план анализа в первую очередь исследование на предполагаемые вещества.

Определение природы, характера и запаха объекта. После вскрытия упаковки важно установить, какие органы или их части доставлены на исследование и в каком они состоянии — имеются ли признаки гнилостного разложения. Специфический запах объекта (особенно содержимого желудка) можно уловить при отсутствии резких признаков гниения, так как сероводород и аммиак, образующиеся при этом, могут маскировать запах чужеродных соединений. Характерный запах объекту могут придать многие «летучие» яды. Ориентирами в выборе направления исследований могут быть специфический запах (чеснока при отравлении фосфидом цинка, аммиака — карбамидом, миндаля — цианидами, мышьиной мочи — болиголовом пятнистым). Можно ощутить характерный запах фенола, сивушного масла, хлороформа, ацетона, формальдегида, этилового спирта и других пахучих веществ.

Определение наличия инородных включений. Объект осматривают вначале визуально, а затем с помощью лупы. Инородные вклю-

чения могут быть обнаружены в содержимом желудка. Это части растений, семена, кристаллы солей алкалоидов, металлов, не растворившиеся таблетки, порошки и др. Все подозрительные инородные включения отбирают при помощи чистого пинцета и анализируют отдельно. Исследование отобранных кусочков растений, грибов, семян, порошка индийской конопли и других включений растительного происхождения производится лицами, имеющими познания в области фармакогнозии.

Определение окраски объекта. Окраска объекта (главным образом содержимого желудка) может также ориентировать на возможное отравление некоторыми ядовитыми веществами. Например, желтая окраска указывает на возможное отравление хроматами, азотной кислотой, некоторыми анилиновыми красителями, пикриновой кислотой, акрихином. Зеленое, синее или фиолетовое окрашивание встречается при отравлении солями меди и некоторыми красителями, черное окрашивание (с обугливанием) слизистой желудка может дать указание на наличие концентрированной серной кислоты, серовато-черная — соединениями свинца, желтая — пикриновой или азотной кислотами, соединениями хрома).

Биологические жидкости (кровь, моча) также могут иметь необычную окраску при отравлении некоторыми ядовитыми веществами. Например, при попадании в организм фенола моча обычно окрашена в оливковый или темно-зеленый цвет за счет продуктов окисления фенола. При отравлении нитробензолом, анилином кровь приобретает шоколадную окраску, при отравлении нитритами, бертолетовой солью — красно-коричневую, при отравлении оксидом углерода — алую.

Каждый присланный объект исследуют отдельно при помощи чувствительных и специфических методов и реакций, которые предварительно со всеми тонкостями освоены токсикологом. Иногда целесообразно провести параллельно контрольное исследование с чистым веществом, наличие которого предполагается в объекте. Но во всех случаях ставят «холостой» опыт с теми же реактивами и последовательностью реакций, но без определяемого вещества.

В случае отсутствия каких-либо сведений о предполагаемой причине отравления животных химик-токсиколог должен проводить анализ по предполагаемой примерной схеме: выявление металлических ядов и мышьяка, изолируемых минерализацией; алкалоидов и сапонинов в кормах; цианидов, изолируемых отгонкой с водяным паром; нитратов, нитритов, карбамида и натрия хлорида; соединений фтора; ТМТД и ртутьорганических протравителей зерна; ФОС и ХОС.

Иногда при отсутствии специфических методов обнаружения яда проводят биопробу на животных, рыбах или насекомых.

Все химические исследования по каждой экспертизе выполняет от начала до конца один химик-токсиколог. В случае качественного обнаружения яда проводят затем количественное определение, желательно несколькими методами. Все выполняемые операции и реакции в хронологической последовательности тщательно заносят в рабочий журнал, а при количественном определении и расчеты. Каждое полное исследование заканчивают составлением экспертизы или акта химико-токсикологического исследования по утвержденным формам, которые являются юридическим документом. В заключение указывают, обнаружены или не обнаружены ядовитые вещества (*перечислить*) и в каких концентрациях. На основании результатов исследований приводятся рекомендации по профилактике отравления животных.

Диагноз на отравление ставят не специалисты лаборатории, а практический врач или же его ставят комиссионно с учетом всех имеющихся данных: анамнеза, симптомов отравления, результатов вскрытия и химико-токсикологических (бактериологических и гистологических) исследований, иногда биопробы на живых объектах.

ПРАВИЛА СБОРА И НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И КОРМОВ ДЛЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на отравление в лабораторию направляют материал от трупов павших или вынужденно убитых животных и пробы всех кормов (по 1 кг каждого вида корма), которые скармливали животным в этот период. Обязательно посылают остатки корма из кормушек.

От трупов животных в лабораторию направляют:

- часть пищевода и пораженную часть желудка с содержимым (500);
- от жвачных животных отдельно направляют содержимое рубца и среднюю пробу преджелудков;
- измененный отрезок тонкой или толстой кишки с содержимым, перевязывают лигатурой;
- внутренние органы (300–500);
- мочевого пузыря вместе с мочой или отдельно мочу;
- если животных в это время обрабатывали инсектоакарицидами, то пробу этого инсектоакарицида (100);

- если подозрение на отравление минеральными удобрениями, то пробу минеральных удобрений (100);
- если животные погибли на пастбище, то посылают среднюю пробу травы с трех участков, площадью 1 м² каждый (1 кг);
- если подозрение на ядовитые растения, то их посылают целиком в твердой таре.

Каждую пробу направляют в отдельной таре (стеклянная банка с притертой пробкой, для кормов — двойной полиэтиленовый пакет), **смесь органов не допускается.**

Материал опечатывают, составляют опись исследуемого материала и сопроводительный документ по форме, указанной в ветеринарном законодательстве.

Вместе с исследуемым материалом направляют протокол вскрытия трупа, историю болезни животного. В сопроводительном документе обязательно указывают предполагаемый прижизненный диагноз или конкретно на что исследовать.

Материал для исследования в тот же день отправляют с нарочным (обязательно из ветперсонала) или персонально доставляет ветврач.

Материал должен быть свежий, желательно не консервировать даже спиртом ректификатом (когда необходимо исследование на нитраты и нитриты).

Документы представляют в запечатанном конверте.

ПОДГОТОВКА ОБЪЕКТОВ К ИЗОЛИРОВАНИЮ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ

Внутренние органы (печень, почки, мышечная ткань). Органы измельчают до размеров кусочков 0,5×0,5×0,5 см. Более мелкое измельчение приводит к увеличению экстракционной поверхности и одновременно к значительному увеличению количества балластных эндогенных соединений (белков, ферментов, продуктов распада белковых молекул, пигментов и др.) в извлечении. При этом химик вынужден будет применить особые способы очистки, что приведет к потере токсических веществ, особенно при их следовых количествах в объекте.

Рекомендуется использовать вымораживание объекта при температуре -30...-40°C. При этом в органах образуются льдинки, которые разрывают клетки, ткани и способствуют выходу токсических веществ в окружающую среду, что увеличивает процент изолирования искомых соединений.

Можно использовать лиофилизацию, т. е. высушивание объекта при низких температурах в вакууме. Это приводит к потере объектом воды и получению при изолировании более чистых извлечений.

Если объект законсервирован спиртом, его осторожно удаляют. В случае подозрения на отравление летучими соединениями мышьяка и ртути объект подщелачивают перед удалением спирта карбонатом натрия.

Для анализа обычно берут навеску объекта 5,25; 50 или 100 г (зависит от конкретной методики).

Кровь. В крови ядовитые вещества и их метаболиты находятся в свободном виде или могут быть связаны с белками (альбуминами, глобулинами). При пробоподготовке крови к экстракции используют приемы, позволяющие разрушить комплекс анализируемого вещества с белком. Для этой цели рекомендовано добавлять к крови смеси, состоящих из воды органических растворителей (этилового, метилового спиртов, ацетонитрила, ацетона). Их количество должно в 10 раз превышать объем крови. Эффективность очистки от белков зависит от величины диэлектрической проницаемости используемого растворителя. Для ацетона она равна 31, для этилового спирта — 26,8, для метилового спирта — 23,1, для воды — 80. При понижении диэлектрической проницаемости сила притяжения между молекулами растворенных веществ возрастает. В результате под влиянием ацетона и спиртов (этилового и метилового) происходит агрегация молекул белковых веществ крови, понижается растворимость и происходит выпадение их в осадок.

Процесс пробоподготовки крови к анализу весьма ответственная операция, при которой возникает опасность адсорбции значительного количества анализируемого вещества на коагулированном белке.

Добавление химических агентов для коагуляции белков используют при исследовании кислот (трихлоруксусной, хлорной), солей тяжелых металлов (например, солей бария).

Термическую обработку крови используют для ядовитых веществ, не разлагающихся при повышенной температуре. Он не рекомендуется при анализе объекта, содержащего термолабильные соединения.

Моча. С мочой токсические вещества выделяются как в неизменном состоянии, так и в виде метаболитов и конъюгатов с серной, уксусной, глюкуроновой кислотами. Пробоподготовка мочи к экстракции токсических веществ и их метаболитов включает проведение разрушения конъюгатов с указанными кислотами. Для этой цели проводят неспецифический кислотный или специфический ферментативный гидролиз.

Кислотный гидролиз является более быстрым и простым в осуществлении. Однако вследствие неспецифичности реакции расщепления ковалентной связи и жестких условий проведения в среде концентрированной кислоты при кипячении в течение длительного времени или при нагревании в автоклаве под давлением, образуется большое количество побочных продуктов. Экстракция органическим растворителем из полученного гидролизата дает высокий фон и много посторонних пиков при проведении анализа методом газовой хроматографии. Кислотный гидролиз проводится в герметично закрытых сосудах, которые помещают в водяные бани или специальные нагревательные блоки. Можно использовать кипячение с обратным холодильником или нагревание при 100–125°C в автоклаве.

Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) для опиатов рекомендуется проводить кислотный гидролиз по следующей методике: в пробирку емкостью 50 мл вносят 10 мл мочи, добавляют 1 мл концентрированной хлороводородной кислоты, герметично закрывают пробирку и нагревают в водяной бане при 100°C около 60 мин. После охлаждения проводят экстракцию органическим растворителем.

Ферментативный гидролиз проводится в присутствии одного или смеси ферментов β -сульфатазы и β -глюкуронидазы в мягких условиях, что уменьшает образование побочных продуктов, а гидролизат получается более чистым. Существенным недостатком метода являются необходимость соблюдения строгих условий гидролиза: pH, температуры, состава буфера, активности ферментов и длительности процесса (12–20 ч). Легче гидролизуются конъюгаты, образованные через кислород фенольного гидроксила, более длительно — конъюгаты, связанные через кислород спиртовой (гидроксильной) группы.

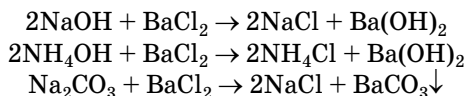
Методика, рекомендованная ВОЗ для ферментативного гидролиза опиатов, сводится к следующему: в 5–10 мл мочи создают pH 7 с помощью уксусной кислоты, затем добавляют 0,1 мл 0,1 М ацетатного буферного раствора с pH 5,5 и 0,02 мл фермента (75 ЕД/мл) на каждый миллилитр мочи. Смесь оставляют на 24 ч при 37°C или на 1 ч при 55°C. Температура не должна превышать 55°C, иначе фермент может подвергнуться денатурации. После охлаждения проводят экстракцию органическим растворителем.

Слюна. Для снижения активности ферментов слюну при хранении замораживают. Перед экстракцией ее разбавляют водой очищенной в соотношении 1 : 3, после чего экстрагируют токсические вещества органическими растворителями при соответствующем значении pH.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ pH СРЕДЫ

Определение pH среды проводится в содержимом желудка, преджелудков, рвотных масс и имеет значение для предварительного решения вопроса о веществах, которые могли быть причиной отравления. С этой целью применяют индикаторные бумажки, пропитанные фенолфталеином, лакмусом, конго красным и универсальным индикатором. Небольшое количество объекта измельчают, добавляют очищенную воду и взбалтывают. В полученной водной вытяжке определяют реакцию среды путем ее нанесения стеклянной палочкой на полоску индикаторной бумажки.

При наличии минеральных или больших количеств органических кислот синяя лакмусовая бумажка покраснеет, бумажка, смоченная конго красным, посинеет, универсальный индикатор покажет значение $\text{pH} < 3$. Если при разбавлении водной вытяжки в 5–10 раз водой очищенной красная бумажка конго посинеет, то можно говорить о наличии минеральных кислот в объекте. Слабокислая реакция среды ($\text{pH} 4,0\text{--}6,5$) объекта может быть обусловлена продуктами кислотного брожения и малым количеством органических кислот. При наличии в объекте щелочей красная лакмусовая бумажка синее, фенолфталеиновая краснеет, универсальная индикаторная бумажка показывает $\text{pH} > 7$. Щелочная среда водных вытяжек может быть обусловлена присутствием в объекте едких щелочей, карбонатов щелочных металлов, аммиака и других соединений. Чтобы установить природу щелочи, к водной вытяжке добавляют 1–2 капли спиртового раствора фенолфталеина — образуется розовое или красное окрашивание. К окрашенному раствору добавляют раствор хлорида бария:

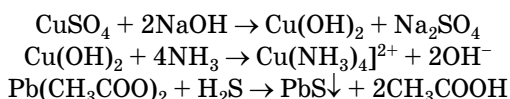


Если в растворе была едкая щелочь или аммиак, то образуется гидроксид бария, гидроксильные ионы в растворе сохраняются, окраска фенолфталеина не исчезает.

Если в растворе был карбонат натрия, то при добавлении хлорида бария образуется осадок карбоната бария, окраска фенолфталеина исчезает. Раствор становится бесцветным.

Чтобы решить вопрос о наличии аммиака и его происхождении, часть объекта помещают в колбу, закрывают пробкой, к нижней поверхности которой прикрепляют три индикаторные бумажки: смоченную водой красную лакмусовую, смоченную щелочным раствором ацетата свинца, смоченную щелочным раствором сульфата меди.

Колбу нагревают. Если в объекте присутствует аммиак, красная лакмусовая бумажка меняет цвет на синий, «медная» также принимает синее окрашивание, а «свинцовая» остается без изменения. Если в объекте начались процессы гниения, то образовались эндогенные сероводород и аммиак. В этом случае изменяют цвет все три бумажки: красная лакмусовая и «медная» — на синий цвет, «свинцовая» — на черный. При таком результате делают вывод о невозможности обнаружения аммиака в данном объекте.



Таким образом, определение pH исследуемого объекта дает возможность включить в план химико-токсикологического анализа исследование на минеральные кислоты (щелочи) или исключить их из этого плана.

2.2. СПЕЦИАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

2.2.1. ИЗОЛИРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИКАНТОВ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ВОДОЙ

К группе веществ, изолируемых с помощью диализа экстракцией водой, относятся минеральные кислоты (серная, азотная и хлористоводородная), щелочи (гидроксиды калия, натрия), гидрооксид аммония; некоторые соли, имеющие токсикологическое значение (нитрит натрия (реже калия), нитраты натрия и аммония (реже калия)).

Для исследования на наличие минеральных кислот и едких щелочей берут желудок с содержимым, остатки пищи, рвотные массы и другие объекты. При исследовании биологического материала на наличие солей берут те же объекты и печень.

Если в трупном материале минеральные кислоты или едкие щелочи после отравления превратились в соответствующие соли, то обнаружение этих солей в биологическом материале не проводится, так как некоторые соли в определенных количествах всегда содержатся в органах и тканях людей и животных.

Изолирование минеральных кислот, щелочей и солей из биологического материала. Подлежащие исследованию объекты измельчают и прибавляют к ним дистиллированную воду до получения кашицеобразной массы, которую оставляют на 1–2 ч, затем фильтру-

ют. Для ускорения фильтрации применяют воронки или стаканчики с пористым дном, которые через соответствующие приспособления присоединяют к водоструйному насосу. Вместо фильтрации можно применять центрифугирование.

Для более полного освобождения вытяжек из биологического материала от белковых веществ и некоторых других примесей применяют метод диализа.

Диализ — разделение растворенных веществ, различающихся молекулярными массами. Процесс основан на неодинаковых скоростях диффузии этих веществ через проницаемую мембрану, разделяющую концентрированные и разбавленные растворы. Под действием градиента концентрации растворенные вещества с разными скоростями диффундируют через мембрану в сторону разбавленного раствора. Скорость переноса веществ в обратном направлении снижается вследствие диффузии растворителя (обычно вода). Для диализа используют нитро- и ацетилцеллюлозные мембраны. Мембраны — это разделительные перегородки. Разделение с помощью мембран является результатом конкурирующих взаимодействий компонентов смеси с поверхностью перегородки. В пограничном слое около поверхности перегородки накапливается вещество, имеющее наименьшую скорость проникания.

Кроме диализа для этих целей используют электродиализ. Электродиализ — это метод разделения растворов под действием электродвижущей силы, которая создается по обе стороны полимерных перегородок. Электродиализаторы состоят из ряда камер, по которым перемещаются растворы электролитов. Они широко используются для обессоливания растворов.

Диализ объекта проводят 2–3 раза по 4–6 ч. Полученные диализаты выпаривают на водяной бане до объема 5–10 мл и исследуют на наличие кислот, щелочей и солей. С этой целью полученные водные вытяжки 2–3 раза подвергают диализу (по 4–6 ч). Диализаты соединяют и упаривают на водяной бане до небольшого объема (5–10 мл). Упаренные диализаты исследуют на наличие кислот, щелочей и солей.

Минеральные кислоты. При ярко выраженной кислой реакции диализата проводят исследование на наличие анионов кислот. Обнаружение анионов серной, азотной и соляной кислот не является доказательством отравления кислотами, так как эти анионы могут быть в организме как составная часть органов и тканей. Для доказательства кислот необходимо отогнать их из диализата и исследовать отгон на наличие свободных кислот, соли этих кислот при этом не отгоняются.

Едкие щелочи. Доказательством отравления едкими щелочами является ярко выраженная щелочная реакция диализата (рН 8–10, индикатор фенолфталеин). При гидролизе карбонатов щелочных металлов также могут образоваться щелочи, поэтому вытяжку необходимо проверить на наличие карбонатов.

Предварительной пробой на аммиак является посинение красной лакмусовой бумажки от паров вытяжки. Обнаружение аммиака в биологическом материале может говорить не только об отравлении им, но и об образовании аммиака при гниении трупного материала. При гниении трупного материала кроме аммиака образуется сероводород. Почернение бумажки, пропитанной щелочным раствором уксуснокислого свинца, указывает на наличие сероводорода и на процессы гниения исследуемых объектов, что делает невозможным открытие введенного аммиака.

2.2.2. ИЗОЛИРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИКАНТОВ ПУТЕМ ПЕРЕГОНКИ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

Одной из групп токсикологически важных веществ, подлежащих обязательному исследованию, являются летучие яды, или вещества, изолируемые дистилляцией.

Летучие яды — класс токсичных жидкостей органических веществ высокой липофильности и летучести. К группе летучих ядов относятся органические вещества с низкой температурой фазового перехода жидкость — пар; изолируемые из биологического материала методом перегонки с водяным паром и методом количественного определения — газовой или газожидкостной хроматографией.

Летучие яды легко абсорбируются через легкие, кожу и желудочно-кишечный тракт. Липофильность растворителей возрастает с увеличением молярной массы, а летучесть при этом уменьшается.

В группу летучих ядов входят вещества, различные по своей химической природе.

Классы летучих ядов различной химической природы:

1) алифатические углеводороды и их галогенопроизводные (хлороформ; хлоралгидрат; четыреххлористый углерод; дихлорэтан; трихлорэтан; трихлорэтилен; тетрахлорэтилен; метилхлорид и др.);

2) циклические алканы и их галогенопроизводные (гексан, гексахлороциклогексан и др.);

3) кетоны (ацетон и др.);

4) карбоновые кислоты (муравьиная, уксусная кислоты и др.);

5) ароматические соединения (бензол; хлорзамещенные производные бензола; нитробензол; толуол; этилбензол и др.);

- 6) фенолы (фенол; крезолы; пентахлорфенол; хлорофенолы и др.);
- 7) простые газообразные вещества (хлор Cl_2 , фтор F_2 и др.);
- 8) летучие оксиды и гидриды (угарный газ CO , диоксид азота NO_2 , фтороводород HF , сероводород H_2S , селеноводород H_2Se , арсин AsH_3 , фосфин PH_3 и др.);
- 9) цианид водорода HCN ;
- 10) акрилонитрил $\text{CH}_2=\text{CHCN}$;
- 11) ацетонитрил CH_3CN ;
- 12) диметилформаид $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$.

Как известно, биологический материал часто подвергается консервированию. Некоторые консерванты, а также стабилизаторы, растворители, аэрозольные пропелленты в лекарственных формах представляют собой летучие яды:

- 1) аэрозоли: фторуглероды (трифторметан, дихлорфторметан);
- 2) ингаляторы: инертные газы;
- 3) инъекционные растворы: пропиленгликоль, этилолеат, бензилбензоат, фенол, крезол, хлорбутанол, бензиловый спирт;
- 4) свечи: пропиленгликоль.

Из перечисленных соединений согласно действующему до настоящего времени приказу Минздрава СССР № 1021 от 25.12.1973, в обязательный круг химико-токсикологического исследования при проведении общего анализа включены:

- 1) кислота синильная;
- 2) алкилгалогениды: хлороформ, дихлорэтан;
- 3) альдегиды: формальдегид;
- 4) алканолаы: метанол, этанол, пропанол, бутанол, пентанол, изомилловый спирт;
- 5) оксипроизводные ароматического ряда: фенол, крезолы.

По физическим свойствам летучие яды, в основном, представляют собой летучие жидкости (за исключением таких твердых веществ, как хлоралгидрат, фенол, салициловая кислота, фосфорорганические соединения).

Способность химических соединений перегоняться с водяным паром зависит от их физических свойств. С водяным паром перегоняются некоторые жидкости, практически не смешивающиеся или ограничено смешивающиеся с водой, азеотропные смеси. Известны также вещества (метанол, ацетон, уксусная кислота, этиленгликоль и др.), которые смешиваются с водой и перегоняются с водяным паром, но не образуют азеотропных смесей.

При перегонке смесей органических веществ большое значение имеет их взаимная растворимость. При этом возможны три случая:

1) жидкости взаимно не растворимы, т. е. образуют двухфазную систему. При перегонке с водяным паром одной из фаз является вода;

2) жидкости ограниченно растворимы друг в друге, т. е. двухфазная система образуется только при определенных соотношениях компонентов. Такую систему образуют с водой толуол, нитробензол, дихлорэтан, тетраэтилсвинец и др.;

3) компоненты смешиваются в любых соотношениях, т. е. вещества растворимы в воде, образуется однофазная система. С водой такую систему образуют метанол, ацетон, формальдегид, этиленгликоль, уксусная кислота.

В случае образования двухфазной системы (жидкости, не растворимые или ограниченно растворимые в воде) при нагревании смеси давление пара каждой жидкости будет таким же, как и давление ее пара в чистом виде, независимо от наличия другой жидкости. Каждая жидкость в смеси будет вести себя так, как будто отсутствует другая жидкость.

В основе перегонки взаимонерастворимых веществ с водяным паром лежит закон Дальтона.

Согласно этому закону общее давление паров смеси (упругость) равно сумме парциальных давлений (упругостей) ее компонентов при данной температуре.

$$P_{\text{общее}} = P_{\text{воды}} + P_{\text{вещества}}.$$

При нагревании компоненты смеси увеличивают упругость своих паров независимо друг от друга. Когда общее давление достигнет атмосферного и превысит его на незначительную величину смесь закипает и начинает перегоняться, при этом температура кипения смеси ниже температур кипения каждого из ее компонентов в чистом виде за счет сложения их парциальных давлений.

Поскольку одним из компонентов является вода, то вещества будут перегоняться при $t < 1000^{\circ}\text{C}$. Особенно удобна дистилляция с водяным паром в тех случаях, когда изолируемое вещество имеет очень высокую температуру кипения или же разлагается при своей температуре кипения.

Так, для того чтобы перегонять анилин в чистом виде, требуется нагреть его до температуры кипения, равной 184°C , в смеси же с водой он перегоняется при температуре 75°C .

Такое токсичное вещество, как тетраэтилсвинец, разлагается при своей температуре кипения, равной 200°C .

Кроме того, при проведении судебно-химического исследования сильный нагрев нежелателен, так как при высокой температуре мо-

жет произойти подгорание органических веществ исследуемого объекта и образование следовых количеств синильной кислоты, что приведет к ложноположительным результатам анализа.

Таким образом, при дистилляции с водяным паром понижается температура кипения перегоняемых соединений и устраняется опасность их термического разложения.

Для многих органических веществ, способность перегоняться с водяным может быть объяснена образованием с водой азеотропных (нераздельнокипящих) смесей, состав которых не меняется при перегонке (например, 96% этанола и 4% воды).

Азеотропными называются смеси, у которых пар, находящийся в равновесии с жидкостью, обладает теми же свойствами, что и сама жидкая смесь. Они перегоняются при постоянной температуре и не могут быть разделены простой или фракционной перегонкой.

Из веществ, летучих с водяным паром и представляющих токсикологический интерес азеотропные смеси образуют: алкилгалогениды (хлороформ, Cl_4), этиловый и изоамиловый спирты, фенол, анилин и др.

В случае образования однофазной системы (жидкости растворимы в воде), если индивидуальная температура кипения вещества низкая (ацетон, метиловый спирт), то вещество перегоняется быстро и полностью.

При высокой температуре кипения обычно полноты отгонки не достигается, при этом приходится использовать селективные переносчики, чтобы образовалась низкокипящая смесь. Так, при перегонке этиленгликоля с водяным паром в качестве селективного переносчика используют бензол, а для уксусной кислоты — гептан. При этом если температура кипения этиленгликоля составляет 197°C , то смесь этиленгликоль — вода — бензол перегоняется при 118°C . Для уксусной кислоты соответственно 118 и 80°C .

Оценка метода очень простая, быстрая, экономичная, не требует специальной аппаратуры. Анализируемые вещества изолируются в чистом виде, только сильно разбавлены водой, поэтому перегонку с водяным паром можно рассматривать не только как метод изолирования, но и как метод очистки.

ОБЪЕКТЫ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов судебно-химического исследования с целью обнаружения летучих ядов на экспертизу обычно направляются внутренние органы трупа, кровь, моча. При подозрении на отравление

хлорорганическими веществами дополнительно направляется спинной и 1/3 головного мозга, метанолом — 1/3 головного мозга, этанолом — кровь из крупных вен, моча, мышечная ткань.

Объекты помещают в банки, которые герметично закрывают и опечатывают и немедленно пересылают в лабораторию для исследования. При подозрении на отравление этанолом задержка с транспортировкой материала на 5–10 сут может служить причиной недостоверных результатов его количественного определения.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИЗОЛИРОВАНИЯ ЛЕТУЧИХ ЯДОВ

Дистилляция с водяным паром проводится в специальном приборе (рис. 1), который состоит из трех основных частей, герметично соединенных друг с другом:

- парообразователя;
- круглодонной колбы с объектом исследования;
- холодильника;
- приемник дистиллята.

Парообразователь представляет собой сосуд с отводной боковой трубкой, которая служит для соединения его с колбой. Для уравнивания давления в горлышко парообразователя вставляется длинная стеклянная трубка (~ 1 м), доходящая почти до дна цилиндра.

Парообразователь заполняют водой на 1/3–1/4 объема. О количестве введенной в него воды судят по водомерной трубке.

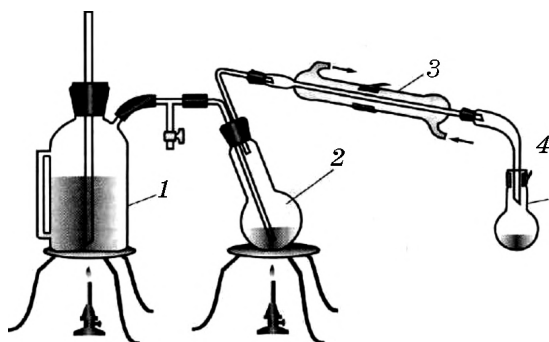


Рис. 1
*Установка для изолирования летучих ядов
перегонкой с водяным паром:*

- 1 — парообразователь; 2 — колба с объектом исследования;
3 — холодильник; 4 — приемник дистиллята.

Измельченный объект исследования помещают в круглодонную колбу емкостью 0,5 л, закрытую корковой пробкой с двумя вставленными в нее стеклянными трубками; одна из трубок согнута под прямым углом, она соединяет колбу с парообразователем и доходит почти до самого дна колбы; другая — короткая, согнутая дважды в виде буквы П, — соединяет колбу с холодильником. Колба установлена на водяной бане.

В качестве приемника дистиллята заготовлена коническая колба.

Сборку установки начинают со стороны приемника, в последнюю очередь к колбе с исследуемым объектом присоединяют заранее нагретый парообразователь (разборка ведется в обратном порядке). Водяную баню, в которой стоит колба с объектом, также нагревают, чтобы избежать конденсации водяного пара.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объект после проведения наружного осмотра смешивают с дистиллированной водой до густоты кашицы и помещают в круглодонную колбу с таким расчетом, чтобы колба была заполнена не более чем на $1/3$ ее объема. Колбу с объектом закрепляют в штативе, предварительно обернув ее горло полоской бумаги, глубоко погружают в холодную водяную баню и закрывают пробкой так, чтобы конец стеклянной трубки, вводящей пар, доходил почти до дна колбы. Когда прибор подготовлен, парообразователь нагревают, доводя воду почти до кипения. Затем объект подкисляют виннокаменной или щавелевой кислотой по лакмусу и быстро закрывают пробкой. После этого парообразователь присоединяют к колбе с объектом и продолжают нагревать сначала парообразователь, а затем и водяную баню, в которой находится колба с объектом исследования. Дистилляция производится по возможности медленно, так, чтобы можно было считать капли в приемнике. Это достигается регулированием пламени горелки.

Собирают 2–3 дистиллята. Первый в количестве 1–3 мл собирают в приемник с 5% -ным раствором натрия гидроксида для улавливания легколетучей синильной кислоты и превращения ее в нелетучий цианид натрия. При этом алонж холодильника должен быть погружен в раствор NaOH, чтобы избежать потерь летучей HCN. Весь первый дистиллят используют для обнаружения синильной кислоты.

Второй и третий дистилляты собирают в пустой, чистый приемник в количестве 20–30 мл и используют для обнаружения всех остальных веществ из группы «летучих ядов». Двух-трех отгонов обычно бывает достаточно для качественного исследования.

При проведении исследования на группу летучих ядов, необходимо обращать внимание на следующее.

1. *Запах объекта.* Иногда это может дать какие-либо дополнительные ориентирующие данные. Запах биологического объекта, как правило, маскирует запах летучего ядовитого вещества, но в некоторых случаях все же возможно определение запаха искомого соединения. Например, изоамиловый спирт придает объекту запах сивушных масел, нитробензол и синильная кислота — запах горького миндаля.

2. *Запах и внешний вид дистиллята.* Перед выполнением химического исследования обязательно проводят наружный осмотр дистиллята, обращая внимание на его прозрачность или мутность, наличие капель на дне склянки или маслянистой пленки на поверхности жидкости, наличие характерного запаха.

Так, изоамиловый спирт легче воды и плохо смешивается с ней, поэтому при содержании значительных количеств изоамилового спирта дистиллят обладает характерным раздражающим запахом сивушных масел и иногда содержит на поверхности маслянистые капли или даже два слоя этого вещества.

Присутствие в отгоне фенола можно обнаружить по характерному запаху карболовой кислоты и молочновидному помутнению, поскольку фенол плохо растворим в воде. При больших количествах фенола на дне приемника могут присутствовать бесцветные или розоватые капли (продукты окисления фенола).

Хлороформ и четыреххлористый углерод тяжелее воды и не смешиваются с ней, поэтому на дне приемника можно наблюдать бесцветные капли или слой этих веществ.

Исследование дистиллятов с целью идентификации веществ из группы летучих ядов традиционно строится на использовании микрохимических реакций. Так, реакция образования берлинской лазури, которая является высокочувствительной и специфичной для доказательства синильной кислоты имеет положительное судебно-химическое значение (т. е. на основании одной этой реакции можно дать положительное заключение о наличии в исследуемом объекте HCN). Она является особенно ценной еще и потому, что образующийся характерный осадок может быть представлен в качестве вещественного доказательства судебно-следственным органам.

Известно, что общей реакцией на алкилгалогениды является реакция отщепления органически связанного хлора. Реакция достаточно чувствительна, но не специфична. О таких реакциях принято говорить, что они имеют отрицательное судебно-химическое значение.

Заключение о присутствии того или иного из летучих ядов делается на основании комплекса реакций.

Кроме перегонки с водяным паром в токсикологической химии применяют еще два метода дистилляции:

- 1) микроперегонка;
- 2) микродиффузия.

Микроперегонка. В последние годы исследование токсикологически важных летучих веществ все шире проводится методом газожидкостной хроматографии. Для изолирования в этом случае используется микроперегонка, поскольку количество объекта составляет 1–5 г.

Метод основан на ускоренной диффузии летучих веществ биологической пробы при повышенной температуре в присутствии сильных электролитов и проводится в герметически закрытом флаконе. Парогазовая фаза отбирается микрошприцем и используется для анализа.

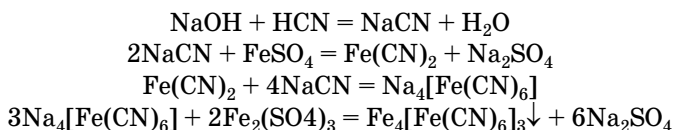
Микродиффузия. Не потерял своего значения и метод микродиффузии, позволяющий обнаружить малые количества в объекте. Прибор для микродиффузии представляет собой небольшой круглый толстостенный сосуд из стекла, внутри которого расположен второй сосуд меньшего диаметра. Таким образом, имеется внутренняя круговая стенка и наружная кольцевая камеры. К верхнему краю герметично пришлифовывается крышка.

Исследуемый объект вносится в наружную камеру, поглощающая жидкость — во внутреннюю. К объекту в наружную камеру на расстоянии 2–3 см от него помещают раствор вещества-электролита, который способствует переходу летучего соединения в пространство прибора. Прибор закрывают крышкой и слегка наклоняют для смешивания объекта и электролита, затем оставляют на время, необходимое для диффузии. При этом летучие вещества из объекта сначала переходят в пространство прибора, а затем в растворитель во внутренней камере (или в раствор реактивов, реагирующих с этими веществами). В этой жидкости их и определяют.

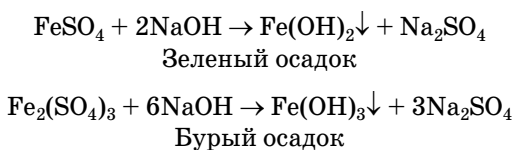
На скорость перехода летучих веществ в пространство прибора влияют некоторые электролиты. Так, прибавление раствора калия карбоната к крови или тканям, содержащим этанол, ускоряет его диффузию.

Реакция образования берлинской лазури. К части дистиллята (щелочной раствор) добавляют 1–3 капли 40% -ного раствора сульфата железа (II), содержащего следы сульфата железа (III). Смесь взбалтывают, нагревают до кипения, охлаждают и добавляют 10% -ный

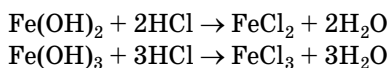
раствор хлороводородной кислоты до слабокислой реакции. Появление синего окрашивания, а затем синего осадка указывает, что в дистилляте обнаружена синильная кислота (цианиды).



Побочные реакции:



Кислота добавляется с целью растворения образовавшихся гидроксидов железа и нейтрализации избытка щелочи.



Большой избыток кислоты может замедлить процесс образования берлинской лазури. При следовых количествах синильной кислоты синяя окраска раствора может появиться через 24–48 ч. Чтобы ускорить образование осадка, в исследуемый раствор можно добавить 5%-ный раствор хлорида бария. При этом за счет присутствующих в растворе ионов S образуется осадок сульфата бария, который осаждает берлинскую лазурь. Заключение о ненахождении синильной кислоты можно дать с полной уверенностью, если через 48 ч синяя окраска раствора и синий осадок не обнаружены.

Оценка. Реакция чувствительна (можно обнаружить 20 мкг синильной кислоты в 1 мл раствора), специфична. Осадок берлинской лазури может быть представлен судебно-следственным органам как доказательство, что синильная кислота обнаружена в объекте.

Реакция образования берлинской лазури на тест-бумаге. Часть дистиллята помещают в пробирку, добавляют 1 мл 10%-ного раствора серной кислоты и плотно закрывают тест-бумагой, предварительно смоченной раствором сульфата железа (II), содержащего следы сульфата железа (III). Пробирку на 15 мин погружают в водяную баню, нагретую до 70°C. Затем тест-бумагу опускают в 25%-ный раствор серной кислоты. Наблюдают образование пятна синего цвета (берлинская лазурь) на общем белом фоне.

Оценка. Предел обнаружения составляет 0,3 мкг синильной кислоты в пробе. Реакция применима при анализе объектов, подвергшихся гнилостному разложению.

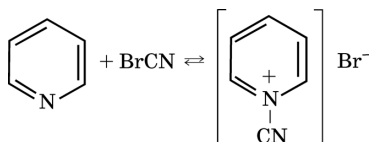
Реакция образования полиметинового красителя с помощью пиридин-бензидинового реактива. К части дистиллята добавляют 0,5 мл бромной воды, 1 мл 10% -ного раствора трихлоруксусной кислоты, а затем 0,5 мл 0,5% -ного раствора гидразина сульфата до обесцвечивания жидкости и дополнительно небольшой его избыток в объеме одной капли. В раствор вносят 3 мл пиридин-бензидиновой смеси и наблюдают образование оранжевого окрашивания, постепенно переходящего в красно-фиолетовое.

Реакция проходит по четырем стадиям:

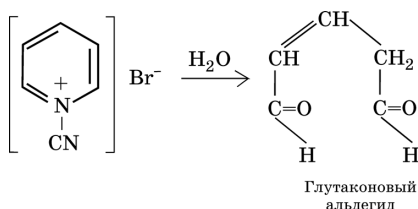
1) получение бромциана:



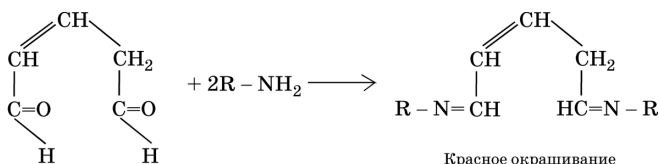
2) при добавлении пиридина образуется бромид цианпиридина:



3) в присутствии воды образуется глутаконовый альдегид:

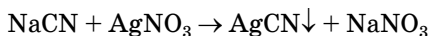


4) глутаконовый альдегид далее конденсируется с веществами, содержащими первичную аминогруппу (бензидин):



Оценка. Предел обнаружения составляет 0,2 мкг синильной кислоты в исследуемой пробе. Продукты гнилостного разложения биологического объекта не мешают ее определению.

Микрористаллоскопическая реакция образования цианида серебра. Часть дистиллята испаряют и остаток переносят на предметное стекло. К сухому остатку добавляют каплю 10%-ного раствора азотной кислоты, по одной капле 1%-ного раствора метиленовой сини и 1%-ного раствора нитрата серебра. Под микроскопом наблюдают образование кристаллов в виде длинных игл и сростков из них голубого цвета.



Оценка. Предел обнаружения составляет 0,1 мкг синильной кислоты в исследуемой пробе. Реакция применима в присутствии продуктов гнилостного разложения объекта.

Количественное определение синильной кислоты проводится фотоколориметрическим и титриметрическим методами.

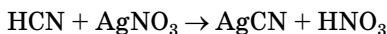
Фотоколориметрический метод предложен И. В. Герасимовым и основан на реакции образования полиметинового красителя с помощью пиридин-бензидинового реактива.

Методика. 1 мл первой порции дистиллята помещают в колориметрическую пробирку емкостью 10 мл, добавляют 1 мл 10%-ного раствора трихлуксусной кислоты, перемешивают и по каплям до насыщения вносят раствор бромной воды до желтого не исчезающего окрашивания жидкости. Смесь оставляют при комнатной температуре на 5 мин. Затем по каплям добавляют 0,5%-ный раствор гидразина сульфата до обесцвечивания жидкости и дополнительно еще одну каплю того же реактива, перемешивают и прибавляют 2,5 мл пиридин-бензидинового реактива, перемешивают. Через 15 мин измеряют оптическую плотность полученного раствора с помощью ФЭК-М в кювете 5 мм при длине волны 530 нм. В качестве раствора сравнения используют смесь реактивов. Ошибка методики находится в пределах $\pm 5-6\%$.

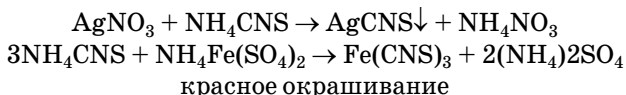
Несмотря на широкое внедрение инструментальных методов, титриметрические методы не теряют своего значения при некоторых химико-токсикологических исследованиях.

Аргентометрический метод (метод Фольгарда). Используется при содержании синильной кислоты > 1 мг в 100 г исследуемого объекта. Из навески объекта синильную кислоту изолируют с помощью перегонки с водяным паром. Дистиллят собирают в приемник, в котором находится раствор нитрата серебра (концентрация раствора нитрата

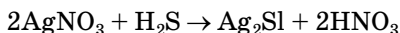
серебра подбирается в зависимости от количества синильной кислоты).



Непрореагировавший нитрат серебра оттитровывают раствором тиоцианата аммония, используя железоаммониевые квасцы в качестве индикатора.



Этот метод нельзя использовать при анализе гнилостно-разложившегося объекта, так как при гниении биологического материала образуется сероводород, который также перегоняется с водяным паром и реагирует с нитратом серебра.



Для анализа берут 20–25 мл фильтрата, помещают в коническую колбу, добавляют 5 мл азотной кислоты, 1 мл индикатора (насыщенный раствор железоаммонийных квасцов в воде (~ 40%)) и избыток нитрата серебра оттитровывают 0,1 н. (или 0,01 н.) раствором роданида аммония. После первого заметного изменения цвета (переход в оранжево-красный) титрование ведут очень осторожно, при сильном перемешивании жидкости, до появления коричневого оттенка, не исчезающего при сильном перемешивании жидкости в течение 5 мин.

Поправка на индикатор равна 0,01 мл 0,1 н. раствора AgNO_3 .

Расчет ведут по формуле:

$$X = \frac{(aK_1 - bK_2) \cdot 0,027 \cdot V \cdot 100}{Vn},$$

где X — количество HCN в мг; a — количество (мл) 0,1 н. раствора AgNO_3 , взятого для осаждения; b — количество (мл) 0,1 н. раствора роданида аммония, израсходованного для титрования; K_1 и K_2 — коэффициенты поправок для 0,1 н. раствора AgNO_3 и NH_4CNS ; 0,027 — количество (мг) HCN , соответствующее 1 мл 0,1 н. раствора AgNO_3 ; V — первоначальный объем раствора; V_1 — объем раствора AgNO_3 , взятый для титрования; n — навеска исследуемого материала (г).

Метод применим при исследовании свежего биологического материала.

ВЕСОВОЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИНИЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

Производят отгонку синильной кислоты из объекта. Полученный после отгонки раствор подкисляют азотной кислотой до ясно кислой реакции по лакмусу, дают осадку отстояться и осадок количественно переносят на небольшой гладкий фильтр.

Если осадок серого или темного цвета, его прямо на фильтре обрабатывают 5–6 мл 6 н. раствора аммиака (для растворения AgCN). Фильтрат подкисляют избыточным количеством HNO_3 и выделившийся осадок цианида серебра вновь отфильтровывают.

Осадок AgCN промывают дистиллированной водой и высушивают вместе с фильтратом; фильтр затем сжигают и осадок прокаливают во взвешенном фарфоровом тигле до постоянного веса. Остаток металлического серебра взвешивают и пересчитывают на HCN .

Формула расчета:

$$X = \frac{aF}{n},$$

где X — количество исследуемого вещества в мг; a — вес весовой формы в мг; F — коэффициент пересчета, равный для HCN (по Ag) 0,2505; n — навеска исследуемого вещества.

Метод применим к исследованию как свежего, так и загнившего биологического материала животного происхождения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛА

Реакция с бромной водой (образование трибромфенола). К 0,5–1,0 мл исследуемого раствора прибавляют 3–5 капель бромной воды. Образуется желтовато-белый осадок трибромфенола.

Реакция образования индофенола. К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 1 каплю анилина и 2 мл раствора гипохлорита натрия. Появляется грязно-фиолетовая окраска, после прибавления раствора аммиака переходящая в синюю (щелочная соль индофенола).

Реакция с хлоридом окисного железа. 1–2 капли раствора помещают на фарфоровую пластинку и прибавляют 1–2 капли свежеприготовленного 5%-ного раствора хлорида железа (III). Появляется сине-фиолетовая окраска, исчезающая от добавления воды, спирта и кислот (отличие от салициловой кислоты).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРОФОРМА

Исследовать второй дистиллят на наличие хлороформа и хлоралгидрата по реакциям отщепления хлора, реакции Фудживара и пробы с реактивом Нesslerа.

Реакция отщепления хлора. В пробирку вносят 1–2 мл исследуемого раствора и 1 мл 10% -ного спиртового раствора гидроксида натрия. Пробирку осторожно нагревают в течение 3–5 мин. После охлаждения раствора его подкисляют 10% -ным раствором азотной кислоты до кислой реакции (рН 3–4) и прибавляют 0,5 мл 1% -ного раствора нитрата серебра. Появляется белый осадок, растворимый в растворе аммиака. Параллельно проводят пробу в тех же условиях с 1 мл исследуемого раствора и гидроксидом натрия, но без нагревания (для исключения ионов хлора в исследуемом растворе).

Реакция Фудживара. К 2–3 мл исследуемого раствора прибавляют 2 мл свежеперегнанного пиридина и 2 мл 10% -ного раствора гидроксида натрия. Смесь нагревают на водяной бане 2–3 мин, появляется красная окраска.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХЛОРАЛГИДРАТА

Проба с реактивом Нesslerа. К нескольким каплям исследуемого раствора прибавляют 2–3 капли реактива Нesslerа и взбалтывают жидкость. Образуется кирпично-красный осадок, постепенно меняющий цвет на грязно-зеленый.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА

Реакция с резорцином в щелочной среде. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 1 мл свежеприготовленного 1% -ного раствора резорцина в 10% -ном растворе гидроксида натрия (готовится перед употреблением, 1 мл 10% -ного раствора гидроксида натрия добавляют 1 каплю 10% -ного раствора резорцина) нагревают 3–5 мин на водяной бане. Появляется розовая или малиновая окраска.

Реакция не специфична (дают галогенпроизводные и др.), имеет отрицательное судебно-химическое значение.

Чувствительность реакции — 0,03 мкг.

Реакция с реактивом Фелинга. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора, прибавляют 1–2 капли 10% -ного раствора гидроксида натрия до щелочной реакции (по лакмусу), а затем добавляют 2–3 капли реактива Фелинга (готовится перед употреблением путем сме-

пивания равных количеств растворов Фелинга № 1 и № 2). Жидкость сильно взбалтывают и нагревают. При охлаждении на дне пробирки виден желтый или красный осадок оксида меди.

Реакция не специфична (дают галогенопроизводные и др.), имеет отрицательное судебно-химическое значение.

Реакция с фуксин сернистой кислотой (реактив Шиффа). В пробирку или фарфоровую чашку вносят 1 мл исследуемого раствора и 2–3 капли концентрированной серной кислоты, взбалтывают, охлаждают и добавляют 1 мл раствора фуксинсернистой кислоты. Появляется сине- или красно-фиолетовая окраска, иногда не сразу, а через 10–15 мин.

Реакция с кодеином и концентрированной серной кислотой. В фарфоровую чашку вносят 1 мл исследуемого раствора и 5 мл концентрированной серной кислоты. После охлаждения жидкости прибавляют несколько кристаллов кодеина, через 5–10 мин появляется сине- или красно-фиолетовая окраска.

Реакция специфична, имеет положительное судебно-химическое значение.

Чувствительность реакции — 0,02 мкг.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТИЛОВОГО СПИРТА

Реакция этерификации (образование метилсалицилата). В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора, прибавляют 0,05 г салициловой кислоты и 2 мл концентрированной серной кислоты, смесь осторожно нагревает. Раствор охлаждают до комнатной температуры, при этом ощущается запах метилового эфира салициловой кислоты.

Чувствительность реакции — 0,3 мг.

Реакция окисления до формальдегида и обнаружение последнего реакциями окрашивания. К 5 мл исследуемого раствора добавляют 2–3 мл 10% -ного раствора серной кислоты и жидкость охлаждают льдом. Затем по каплям добавляют 1% -ный раствор перманганата калия до сохраняющейся светло-розовой окраски (избегать большого избытка!). Через 15–20 мин для обесцвечивания избытка перманганата калия добавляют кристаллическую щавелевую кислоту, жидкость делят на две части и проделяют реакции:

- 1) с кодеином в серной кислоте;
- 2) с фуксинсернистой кислотой.

Чувствительность обеих реакций — 0,1 мг.

Предварительная проба на метанол в биологической жидкости (моча). К 1 мл мочи прибавляют 1 мл 10% -ного раствора дихромата

калия в 50% -ном растворе серной кислоты. В течение 10–45 с появляется зеленая окраска (предел обнаружения 75 мг% спирта). При нагревании реакционной смеси на водяной бане предел обнаружения 20 мг%. Реакция не специфична для метанола и имеет отрицательное судебно-химическое значение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА

Реакция этерификации (образование этилацетата). В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 0,1 г высушенного ацетата натрия, затем осторожно по каплям прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают до выделения пузырьков газа. После охлаждения пробирки ощущается запах этилацетата, который появляется более отчетливо, если содержимое пробирки вылить в 20–25-кратный объем воды.

Чувствительность реакции — 15–20 мг.

Реакция окисления (образование ацетальдегида). К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 10%-ный раствор серной кислоты до кислой реакции. К этой смеси по каплям прибавляют 10%-ный раствор дихромата калия до оранжево-красной окраски. Смесь оставляют на несколько минут при комнатной температуре. Появляется запах ацетальдегида.

Реакция образования йодоформа. К 1 мл исследуемого раствора добавляют 2 мл 5%-ного раствора гидроксида натрия, затем по каплям 1%-ный раствор йода в 2%-ном растворе йодида калия до сохраняющейся слабо-желтой окраски. Смесь несколько минут нагревают на водяной бане до 50°C, при этом ощущается запах йодоформа. При охлаждении раствора образуются кристаллы йодоформа в виде шестиугольников и звездочек (*рассмотреть под микроскопом и зарисовать*).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОАМИЛОВОГО СПИРТА

Реакция этерификации (образование изоамилацетата). К остатку в фарфоровой чашке прибавляет 2 капли концентрированной серной кислоты и несколько крупинок ацетата натрия. При слабом нагревании ощущается запах грушевой эссенции, который становится более выраженным при разбавлении реакционной смеси водой.

Реакция окисления (образование изовалерианового альдегида). Остаток с фарфоровой чашки смывают в пробирку с помощью эфира, который затем упаривают досуха. К остатку в пробирке прибавляют

5 капель концентрированного раствора перманганата калия и такой же объем концентрированной серной кислоты. Пробирку нагревают на кипящей водяной бане 1–2 мин. Появляется ароматный запах изовалерианового альдегида, при стоянии переходящий в неприятный запах изовалериановой кислоты (запах «гнилого сыра»).

Реакция Комаровского с ароматическими альдегидами.

1. Реакция с салициловым альдегидом.

К остатку в фарфоровой чашке после испарения эфира прибавляют 1 мл 1% -ного раствора салицилового альдегида в этаноле и 3 мл концентрированной серной кислоты. После охлаждения содержимого чашки ее помещают на 3 мин на кипящую водяную баню. Появляется розово-красная окраска.

2. Реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом.

В фарфоровой чашке на остаток после испарения эфира наносят 5–10 капель 5% -ного раствора *n*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте. Появляется темно-красное окрашивание, переходящее при разбавлении водой в фиолетовое.

2.2.3. ИЗОЛИРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ ПОДКИСЛЕННЫМ СПИРТOM ИЛИ ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ

Наиболее практическое значение из этой группы представляют алкалоиды — метод осадочной хроматографии на бумаге.

1. Групповая проба на алкалоиды — осадочный метод.
2. Метод окрашивания.
3. Биологический метод (на кошке).
4. Гемолитическая проба на сапонины.

МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА ИХ ИЗОЛИРОВАНИИ ЭТИЛОВЫМ СПИРТOM, ПОДКИСЛЕННЫМ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

Первый метод выделения алкалоидов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, предложил Стас. Затем этот метод модифицировал Отто. В литературе описан ряд недостатков этого метода. Учитывая недостатки метода Стаса — Отто, он не применяется в современном химико-токсикологическом анализе, а применяется ряд модификаций указанного метода. Одна из них приводится ниже.

100 г тщательно измельченного биологического материала вносят в широкогорлую колбу вместимостью 500 мл, заливают этиловым 96°-ным спиртом до покрытия им твердых частиц исследуемого объекта. Смесь биологического материала и этилового спирта подкисляют 10% -ным спиртовым раствором щавелевой кислоты. Содержимое колбы периодически перемешивают стеклянной палочкой. Через некоторое время проверяют рН содержимого колбы и при необходимости прибавляют 10% -ный спиртовой раствор щавелевой кислоты до рН 2–3.

Колбу слегка закрывают пробкой, оставляют на сутки в теплом месте (25–30°C) при периодическом перемешивании ее содержимого. После этого кислую спиртовую вытяжку сливают с биологического материала. Настаивание биологического материала с новыми порциями этилового спирта, подкисленного 10% -ным раствором щавелевой кислоты до рН 2–3, производят еще 3–4 раза (в течение суток каждый раз).

Кислые спиртовые вытяжки из биологического материала соединяют и переносят в фарфоровую чашку. Биологический материал переносят на фильтр и промывают этиловым спиртом. Этиловый спирт, которым промывают биологический материал, присоединяют к полученным вытяжкам. Объединенные спиртовые вытяжки упаривают до густоты сиропа на водяной бане, нагретой до 40°C. К сиропообразной жидкости при перемешивании стеклянной палочкой по каплям прибавляют 96°-ный этиловый спирт до прекращения выпадения примесей в осадок. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтр промывают этиловым спиртом. Фильтрат снова упаривают на водяной бане до густоты сиропа, как указано выше. Из сиропообразного остатка примеси осаждают этиловым спиртом. Упаривание спиртовых фильтратов и осаждение примесей этиловым спиртом из сиропообразной жидкости проводят многократно (до прекращения осаждения примесей от прибавления этилового спирта).

К очищенной таким образом сиропообразной жидкости прибавляют 25 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают.

Кислую водно-спиртовую жидкость переносят в делительную воронку, прибавляют 10–15 мл хлороформа и легко взбалтывают в течение 5 мин, а затем отделяют хлороформную вытяжку. Кислую водно-спиртовую жидкость еще 2–3 раза взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 10–15 мл). Хлороформные вытяжки из кислой водно-спиртовой жидкости соединяют и исследуют на наличие ядовитых соединений, экстрагирующихся органическими растворителями из кислой среды.

Оставшуюся в делительной воронке кислую жидкость подщелачивают 25%-ным раствором аммиака до pH 9–10. Из этой подщелоченной жидкости алкалоиды и другие токсические вещества 3–4 раза экстрагируют новыми порциями хлороформа (по 10–15 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и исследуют на наличие алкалоидов и некоторых других токсических веществ основного характера.

Описанный выше метод выделения токсических веществ из биологического материала, основанный на изолировании их этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, является трудоемким. Для выделения токсических веществ из биологического материала с помощью этого метода требуется 8–10 рабочих дней. На один анализ расходуется около 500 мл этилового спирта. В связи с большим количеством операций, связанных с осаждением примесей из вытяжек, в ходе химико-токсикологического анализа могут теряться определенные количества ядовитых веществ, адсорбирующихся примесями.

Несмотря на указанные выше недостатки метода изолирования токсических веществ подкисленным этиловым спиртом, этот метод является эффективным для выделения ядовитых соединений из гнилостного биологического материала.

МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА ИЗОЛИРОВАНИИ ИХ ВОДОЙ, ПОДКИСЛЕННОЙ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

В современном химико-токсикологическом анализе для изолирования алкалоидов и других токсических веществ из биологического материала используется вода, подкисленная щавелевой кислотой. На применении этой извлекающей жидкости основан метод выделения алкалоидов по А. А. Васильевой. Этот метод сыграл определенную роль в развитии химико-токсикологического анализа в нашей стране. Однако метод А. А. Васильевой имеет и ряд недостатков. Из-за наличия недостатков оригинальный метод А. А. Васильевой в настоящее время не применяется в химико-токсикологическом анализе. Ниже приводится описание современного метода выделения алкалоидов и других токсических веществ из биологического материала, основанный на изолировании их водой, подкисленной щавелевой кислотой.

100 г мелко измельченного трупного материала вносят в колбу вместимостью 500 мл. Трупный материал заливают 200 мл воды, подкисленной насыщенным водным раствором щавелевой кислоты до pH 2,0–2,5. Смесь биологического материала и подкисленной воды

оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании содержимого колбы. После указанного времени кислую водную вытяжку сливают с трупного материала, который еще раз в течение часа настаивают с водой, подкисленной щавелевой кислотой до pH 2,5, а затем кислую водную вытяжку сливают с трупного материала. Кислые водные вытяжки соединяют и процеживают через двойной слой марли. Процеженную вытяжку подвергают центрифугированию. Надсадочную жидкость из центрифужного стакана переносят в делительную воронку. Эту жидкость 3–4 раза взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 15–20 мл). Хлороформные вытяжки из кислой среды соединяют и исследуют на наличие токсических веществ, которые экстрагируются хлороформом из кислой среды.

Оставшуюся в делительной воронке кислую водную вытяжку подщелачивают 25%-ным раствором аммиака до pH 10 и 3–4 раза взбалтывают с хлороформом (порциями по 15–20 мл). Хлороформные вытяжки из щелочной среды соединяют и исследуют на наличие алкалоидов, их синтетических аналогов и других органических веществ основного характера.

Описанный выше метод, основанный на изолировании токсических веществ водой, подкисленной щавелевой кислотой, имеет ряд преимуществ перед методом изолирования этих веществ этиловым спиртом, подкисленным той же кислотой. При изолировании алкалоидов и других токсических веществ подкисленной водой в несколько раз сокращается время анализа. Для выделения токсических веществ с помощью этого метода не требуется применение этилового спирта. Однако описанный выше метод изолирования токсических веществ непригоден для выделения из биологического материала соединений, нерастворимых в подкисленной воде. Кроме этого, данный метод ограниченно пригоден для выделения токсических веществ из загнившего биологического материала.

МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА ИЗОЛИРОВАНИИ ИХ ВОДОЙ, ПОДКИСЛЕННОЙ СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ

Воду, подкисленную серной кислотой, для изолирования алкалоидов из биологического материала впервые применил Г. Драгендорф в 1865 г. В связи с рядом недостатков метод Драгендорфа не нашел широкого применения в химико-токсикологическом анализе.

В. Ф. Крамаренко изучил основные причины потерь алкалоидов при выделении их из биологического материала по методу Драген-

дорфа и по ряду других методов. При этом установлено, что частичная потеря алкалоидов в ходе химико-токсикологического анализа объясняется связыванием этих веществ с биологическим материалом. Потери алкалоидов могут возникнуть и в результате неправильного выбора рН извлекающей жидкости, применяемой для изолирования этих веществ из биологического материала, а также в результате неправильного выбора рН среды при очистке полученных вытяжек и при экстракции алкалоидов из предварительно очищенных вытяжек.

Учитывая результаты указанных исследований, В. Ф. Крамаренко предложил описанный ниже метод выделения алкалоидов из биологического материала. 100 г измельченных органов трупов вносят в стакан вместимостью 250–500 мл и заливают 0,02 н. раствором серной кислоты с таким расчетом, чтобы твердые частицы биологического материала были покрыты этой жидкостью. Содержимое стакана перемешивают стеклянной палочкой и с помощью универсального индикатора проверяют рН среды. Если рН среды превышает 2,5, то к смеси биологического материала и подкисленной воды по каплям прибавляют 20%-ный раствор серной кислоты до рН 2,5. Содержимое стакана оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании, а затем процеживают через марлю. Твердые частицы биологического материала еще дважды настаивают с новыми порциями 0,02 н. раствора серной кислоты, доводя рН до 2,5 и настаивая в течение часа.

Кислые водные вытяжки из биологического материала соединяют, переносят в стакан для центрифугирования вместимостью 200 мл и центрифугируют. Надосадочную жидкость сливают, а остаток в центрифужном стакане перемешивают стеклянной палочкой и заливают 20–30 мл 0,2 н. раствора серной кислоты. Содержимое центрифужного стакана настаивают в течение 2 ч и центрифугируют. Надосадочную жидкость присоединяют к ранее полученной надосадочной жидкости. Объединенные надосадочные жидкости (центрифугат А) подвергают дальнейшему исследованию.

1. При исследовании загнившего биологического материала на наличие токсических веществ к центрифугату А прибавляют кристаллический сульфат аммония до насыщения им жидкости. Через 1–2 ч образовавшийся осадок примесей отделяют от жидкости центрифугированием. Надосадочную жидкость сливают с осадка и проверяют степень кислотности этой жидкости. При необходимости жидкость доводят до рН 2,0–2,5 прибавлением 10%-ного раствора серной кислоты. Подкисленную до рН 2,0–2,5 жидкость дважды взбалтывают с диэтиловым эфиром (по 40 мл). Эфирные вытяжки, содержащие примеси, отделяют от кислой водной фазы и в дальнейшем не исследуют.

Кислую водную фазу подщелачивают 20% -ным раствором гидроксида натрия до pH 8,5–9,0 и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа, взятый для каждой экстракции, должен быть в 3 раза меньше объема водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют, профильтровывают и на водяной бане отгоняют хлороформ до объема 10–15 мл. Оставшийся хлороформ выпаривают на воздухе досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В полученном растворе определяют наличие алкалоидов.

Если раствор сухого остатка в 0,1 н. растворе соляной кислоты имеет бурую окраску или содержит окрашенные взвешенные частицы, то его 1–2 раза взбалтывают с равным объемом изоамилового спирта. Этот спирт, содержащий примеси, отделяют от кислой водной фазы, в которой определяют наличие алкалоидов и других токсических веществ.

2. При исследовании не загнившего биологического материала осаждение примесей из вытяжек сульфатом аммония не производится. Центрифугат дважды взбалтывают с диэтиловым эфиром по 30 мл. Эфирные вытяжки отделяют и в дальнейшем не исследуют. Кислую водную фазу подщелачивают 20% -ным раствором гидроксида натрия до pH 8,5–9,0 и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа для каждой экстракции должен быть в 3 раза меньше, чем объем водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют и хлороформ отгоняют на водяной бане до небольшого объема (10–15 мл). Оставшийся хлороформ на воздухе выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В полученном растворе определяют наличие алкалоидов и других токсических веществ.

3. В тех случаях, когда биологический материал подвергают исследованию на наличие ядовитых веществ, экстрагирующихся из кислых водных вытяжек, центрифугат А доводят 20% -ным раствором гидроксида натрия до pH 4–5 и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа должен быть в 3 раза меньше, чем объем водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют и отгоняют хлороформ, как указано выше. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В этом растворе определяют наличие ядовитых веществ, экстрагирующихся из кислой среды.

МЕТОДЫ ИЗВЛЕЧЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА

1. 10 г навески сухого растительного материала, размолотого в мелкий порошок или 30–40 г свежих измельченных растений помещают в колбу на 250 мл и добавляют 10 мл 10% -ного раствора аммиа-

ка. Содержимое колбы хорошо перемешивают и через 20–30 мин заливают дихлорэтаном в соотношении 1 : 10 к навеске. Хорошо встряхивают и оставляют на сутки. Затем дихлорэтан отфильтровывают с 10 мл 10% -ной серной кислоты. Полученный фильтрат используют для исследования общеалкалоидными реактивами (групповая проба на алкалоиды).

2. В колбу помещают 10 г сухих растений, превращенных в мелкий порошок, смешивают с 1% -ным раствором уксусной кислоты (можно с 1% -ным раствором винной, щавелевой и другими органическими кислотами) в соотношении 1 : 10 к навеске. Колбу помещают в кипящую водяную баню и нагревают до кипения содержимого колбы, периодически взбалтывая. После водяной бани охлаждают, встряхивают в течение 15 мин и фильтруют через складчатый фильтр. В полученном фильтрате определяют наличие алкалоидов групповой пробой общеалкалоидными (осадительными) реактивами.

2.2.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ

КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА АЛКАЛОИДЫ

Принцип метода. Алкалоиды имеют некоторые общие свойства, например растворимость в одних и тех же растворителях, давать даже в разбавленных растворах простые или комплексные соли с кислотами, солями тяжелых металлов, комплексными йодидами и другими веществами. С некоторыми реактивами алкалоиды образуют цветные реакции или нерастворимые осадки.

Эти свойства алкалоидов легли в основу методов их определения.

Реактивы для осаждения алкалоидов. В практике химико-токсикологического анализа наиболее часто применяются следующие осадительные реактивы.

1. Раствор йода в калия йодиде (реактив Бушарда). Растворяют 1,27 г йода и 2 г калия йодида в 100 мл воды. Реактив дает с водными растворами солей алкалоидов бурые осадки.

2. Раствор висмута йодида в калия йодиде (реактив Драгендорфа). Растворяют 8 г основного висмута нитрата в 20 мл азотной кислоты удельного веса 1,18 г и вливают в раствор, содержащий 27,2 г йодида калия в 30 мл воды. Через несколько дней жидкость отфильтровывают от выделившегося калия, нитрата, а фильтрат разбавляют водой до 100 мл. Реактив дает с алкалоидами аморфные и, реже, кристаллические осадки оранжево-красного или кирпичного цвета.

3. Раствор кадмия йодида в калия йодиде (реактив Марме). Растворяют 5 г кадмия йодида в горячем растворе, содержащем 10 г калия йодида в 30 мл воды, затем смешивают с равным объемом насыщенного раствора калия йодида. Реактив образует с алкалоидами белые или желтоватые осадки. Кофеин не осаждается.

4. Раствор ртути йодида в калии йодиде (реактив Майера). 1,35 г ртути хлорида растворяют в концентрированном растворе, содержащем 5 г калия йодида и разбавляют водой до 100 мл. С большинством алкалоидов этот реактив дает осадки белого или слегка желтоватого цвета. Не осаждает кофеин и колхицин.

5. Кислота фосфорно-молибденовая (реактив Зонненштейна). Готовят 10–12% -ный водный раствор этой кислоты. Является одним из наиболее чувствительных реактивов на алкалоиды. Образует с ними аморфные желтоватые или бурые осадки, через некоторое время приобретающие синюю или зеленоватую окраску.

6. Кислота фосфорно-вольфрамовая (реактив Шейблера). 10 г натрия вольфрамата и 5 г натрия моногидрофосфата растворяют в 50 мл воды и подкисляют азотной кислотой. С алкалоидами дает белые аморфные осадки.

7. Свежеприготовленный 10% -ный водный раствор танина с 10% спирта. С алкалоидами образует осадки белого или желтоватого цвета.

8. Кислота пикриновая (10% -ный раствор). Дает почти со всеми алкалоидами, кроме аконитина, кофеина, теобромина, кониина и морфина, пикраты — осадки желтого цвета.

Ввиду различной чувствительности общеалкалоидных осадительных реактивов, в химико-токсикологическом анализе применяют обычно не один, а три-четыре наиболее чувствительных, характерных и доступных реактива.

Наиболее часто применяются первые шесть реактивов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЩЕАЛКАЛОИДНЫМИ РЕАКТИВАМИ. ГРУППОВАЯ ПРОБА НА АЛКАЛОИДЫ

На часовые или предметные стекла наносят столько капель филтрат, сколько приготовлено реактивов для осаждения алкалоидов. К каждой капле добавляют по капле одного из реактивов для осаждения алкалоидов. При наличии алкалоидов образуется муть, или изменится цвет, или появится осадок. Если алкалоидов нет, то капли остаются прозрачными.

При оценке степени алкалоидности растительного сырья условно могут быть приняты следующие обозначения:

- 0 — отсутствие алкалоидов (капли остаются прозрачными);
+- — следы алкалоидов (появляется незначительная муть);
++ — наличие алкалоидов до 0,1% (небольшой осадок, появляющийся от первой капли реактива и при дальнейшем прибавлении, реактива не увеличивается);
+++ — наличие алкалоидов от 0,5% и выше (образуется обильный творожный осадок).

Для полного осаждения алкалоидов требуется 10–30 капель реактива. Наблюдение производят при дневном свете на темном фоне.

При учете этих реакций возникают затруднения:

- 1) учет реакции зависит от индивидуальных особенностей исследователя;
- 2) полученные данные нельзя перенести в карточку химико-токсикологического исследования.

Поэтому осадочные реакции удобнее проводить не на стекле, а на хроматографической или фильтровальной бумаге с синей лентой.

Полоски бумаги для хроматографирования или фильтровальной бумаги с синей лентой размером 2,5×8 см пропитывают до середины реактивом, состоящим из смеси двух растворов: 20 мл раствора А, 20 мл раствора В и 60 мл 40%-ной уксусной кислоты. Просушивают в вертикальном положении при комнатной температуре. Бумага окрасивается в желтый цвет.

Раствор А: 0,42 г основного висмута нитрата растворяют в 25 мл 20%-ной уксусной кислоты.

Раствор В: 8,0 г калия йодистого растворяют в 20 мл воды.

На чистом конце индикаторной бумаги пишут номер экспертизы, дату и объект исследования. На окрашенную часть индикаторной бумаги наносят каплю исследуемого материала. При наличии алкалоидов на желтом фоне индикаторной бумаги отчетливо появляются цветные пятна: коричневые, синие, оранжевые, красные и т. д. При большом содержании алкалоидов пятно появляется после первой капли, при малом — при последующих каплях.

В некоторых случаях пятна слабо видны на общем желтом фоне, в таких случаях бумагу после высушивания можно промыть в воде в течение 2–5 мин. На белом фоне отчетливо выявляются пятна алкалоидов.

Все общеалкалоидные реактивы не являются специфичными для алкалоидов. Кроме того, их муть или трудно растворимые осадки способны образовывать белки, продукты их распада и другие вещества. Поэтому реакции с общеалкалоидными реактивами рассматриваются как своего рода предварительные исследования, способные дать

ориентир химику-токсикологу для дальнейших исследований. Получение им положительных реакций с двумя-тремя общеалкалоидными реактивами не служит поводом для заключения о наличии в объекте исследования алкалоидов. Наоборот, отрицательный результат реакций с общеалкалоидными реактивами — отсутствие мути или осадка — дает право делать вывод о том, что алкалоидов не найдено.

При положительной реакции приступают к идентификации алкалоидов. С целью идентификации алкалоидов проводят специфические (цветные) реакции, микрокристаллические реакции и хроматографические методы анализа (тонкослойная и бумажная хроматография).

ЭКСПРЕСС-МЕТОДИКА КАЧЕСТВЕННОГО ОБНАРУЖЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ В РАСТЕНИЯХ

Сущность метода заключается в том, что капля свежевыжатого сока из растений наносится на фильтровальную бумагу, пропитанную реактивом Драгендорфа; при наличии алкалоидов на бумаге появляется оранжевое кольцо, оранжевые пятна или оранжевая кайма.

Полоски бумаги для хроматографирования 2,5×8 см пропитывают реактивом Драгендорфа (пропись реактива указана выше), высушивают в вертикальном положении при комнатной температуре. Бумага окрашивается в желтый цвет.

Ход анализа. Накладывают небольшой срез того или иного органа растения (лист, стебель, цветок) к полоске бумаги и прижимают с помощью плоскогубцев. При наличии алкалоидов выступивший сок окрашивает бумагу в оранжевый цвет.

В практике ветеринарного химико-токсикологического исследования часто приходится встречаться с алкалоидами, изолированными из трупного материала. Количественное определение алкалоидов в биологическом материале не всегда возможно. В этих случаях окончательная постановка диагноза на отравление встречает большие трудности ввиду того, что неизвестно, какие алкалоиды содержатся в исследуемом материале ядовитые или безвредные. Наличие тех и других вполне понятно, так как животные, находясь на выпасах, поедают и безвредные алкалоидоносные растения, поэтому задачей современного химико-токсикологического анализа является не только обнаружить алкалоиды, но и конкретно указать, к какому ядовитому растению они относятся. Для решения этих вопросов разработана методика хроматографического определения алкалоидов в патологическом материале и растениях.

2.2.5. ИЗОЛИРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПУТЕМ РАЗРУШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

1. Основные методы минерализации и ее сущность.
2. Качественные реакции на основные тяжелые металлы (Hg, Pb, Ba, Zn, Cu, Ag и др.).

Группа веществ, изолируемых минерализацией, включает в себя так называемые «металлические яды». В настоящее время одной из актуальнейших проблем является ухудшение здоровья животных и человека в связи с различными вредными факторами окружающей среды. Осложнение экологической обстановки приводит к увеличению суммарной токсикогенной нагрузки. Одним из наиболее неблагоприятных факторов является загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами. Важнейшими в токсикологическом отношении «металлическими ядами» являются соединения Ba, Bi, Cd, Mn, Cu, Hg, Pb, Ag, Tl, Cr, Zn, которые, попадая в организм животных и человека, вызывают отравления. Правилами судебно-химического исследования при проведении ненаправленного анализа предусмотрено обязательное исследование на указанные элементы.

По воздействию на организм металлы классифицируют следующим образом:

- 1) металлы, необходимые для организма (Co, Cu, Cr, Ge, Fe, Mn, Mo, Ni, Se, Si, V, Zn);
- 2) металлы, имеющие токсикологическое значение (As, Be, Cd, Cu, Co, Cr, Hg, Mo, Ni, Pb, Pd, Se, Sn, Ti, V, Zn).

При этом следует отметить, что некоторые из перечисленных элементов отнесено к обеим группам.

Биологически эссенциальные металлы имеют пределы доз, определяющих их дефицит, оптимальный уровень и уровень токсического действия. Токсические металлы в низких дозах не оказывают вредного действия и не несут биологических функций, однако в высоких дозах оказывают токсическое действие. Но существуют и такие металлы, которые проявляют сильно выраженные токсикологические свойства при самых низких концентрациях и не выполняют какой-либо полезной функции. К ним относят ртуть, кадмий, свинец, мышьяк. Эти элементы не являются ни жизненно необходимыми, ни благотворными, а в малых дозах приводят к нарушению нормальных метаболических функций организма.

Ртуть, кадмий, свинец, мышьяк, медь, стронций, цинк, железо
Объединенная комиссия ФАО/ВОЗ по пищевому кодексу (Codex Ali-

mentarius) включила в число компонентов, содержание которых контролируется при международной торговле продуктов питания. В России и СНГ подлежат контролю еще 6 элементов (сурьма, никель, хром, алюминий, фтор, йод). При наличии показаний могут контролироваться и некоторые другие металлы. Определены критерии безопасности для следующих металлов: свинец, кадмий, ртуть, медь, цинк, олово, железо.

Минерализация — это окисление (сжигание) органического вещества (объекта) для освобождения металлов из комплексов с белками и другими соединениями. Наиболее широко распространенные методы минерализации можно разделить на две большие группы.

1. Частные методы (методы сухого озоления) — это минерализация путем простого сжигания или сплавления со смесью нитратов и карбонатов щелочных металлов. К числу частных методов относится и метод частичной минерализации (деструкция), служащий для изолирования ртути из биологических объектов.

Метод простого сжигания основан на нагревании органического вещества (объекта) при высокой температуре при доступе воздуха. Сухое озоление проводят в фарфоровых, платиновых или кварцевых тиглях. На исследование берут небольшие навески (1–3 г), температура нагревания достигает 300–400°C. Метод применяется при специальных заданиях по обнаружению катионов марганца, меди, цинка, висмута, особенно в тех случаях, когда объект либо очень эластичен, трудноразрушаем, либо его количество ограничено. Метод имеет определенные недостатки:

- при нагревании возможно улетучивание металлов в виде солей или в индивидуальном виде, так как при нагревании в условиях проведения сухого озоления не всегда удастся контролировать температуру. Даже при относительно невысокой температуре улетучиваются соединения ртути и таллия, а при температуре выше 400°C — хлориды кадмия, свинца, серебра, цинка, марганца, мышьяка;
- возможно взаимодействие некоторых металлов с материалом тигля, например цинк, свинец, серебро могут реагировать с кварцем и фарфором, кобальт может сплавляться с платиной.

Метод сплавления с нитратами щелочных металлов в химико-токсикологическом анализе применяется чаще, чем сухое озоление. Биологический материал нагревают с расплавленными нитратами щелочных металлов. Но с чистыми нитратами окисление идет очень быстро, особенно при повышенных температурах, при этом может наблюдаться выбрасывание пробы из тигля. Поэтому для предот-

вращения бурного протекания реакции при сплавлении применяют смесь нитратов с карбонатами щелочных металлов.

2. Общие методы (методы мокрой минерализации) применяются при общем (ненаправленном) исследовании на группу металлических ядов, пригодны для изолирования всех катионов металлов, кроме ртути. Для минерализации используют смеси кислот-окислителей (серной и азотной, серной, азотной и хлорной), а также калия хлорат и пергидроль. Под действием окислителей происходит разрушение биологического материала с образованием более простых химических соединений. При этом связи между металлами и биологическими субстратами организма (белками, аминокислотами и др.) разрушаются, образуются соли этих металлов, которые можно обнаружить в минерализате при помощи соответствующих реакций и методов.

Методы мокрой минерализации — первый метод минерализации биологического материала при химико-токсикологических исследованиях с использованием в качестве окислителя концентрированной кислоты азотной предложил русский ученый А. П. Нелюбин. Этот метод сыграл большую роль в развитии химико-токсикологического анализа. Однако разрушение биологического материала при нагревании с концентрированной HNO_3 требует большой затраты времени, реагент слабо окисляет жиры. В дальнейшем в качестве окислителя использовалась концентрированная серная кислота, действующая одновременно и как дегидратирующий агент. Однако этот процесс тоже был весьма продолжительным по времени, и в процессе минерализации образовывались неразлагающиеся обуглившиеся остатки. Для устранения этих недостатков в 1821 г. М. Ж. Орфила предложил применять смесь концентрированных серной и азотной кислот. Этот метод был модифицирован и применен для целей химико-токсикологического анализа в 1908 г. П. К. Равданикисом. До настоящего времени этот метод находит применение в практике Бюро СМЭ и является, по сути дела, основным методом минерализации.

МЕТОД МИНЕРАЛИЗАЦИИ СМЕСЬЮ
КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ СЕРНОЙ, АЗОТНОЙ КИСЛОТ
И ВОДЫ (1 : 1 : 1)

Процесс разрушения биологического объекта протекает в две стадии.

1. Стадия деструкции, на которой происходит разрушение биологических субстратов организма (белков, жиров и углеводов) на составные части: белки разрушаются до аминокислот, углеводы (полисахариды) — до ди- и моносахаридов, жиры — до глицерина и жир-

ных кислот. Менее всего подвержены разрушению на первой стадии жиры. На первой стадии нагревание не должно быть сильным, чтобы избежать подгорания объекта или сильного пенообразования и выброса частиц объекта из колбы. Поэтому в начале процесса колбу Кьельдаля закрепляют над плиткой на расстоянии 1–2 см. Температура не должна превышать 110°C. Эта стадия непродолжительна по времени, длится 15–40 мин. По окончании деструкции получается прозрачная желтовато-бурая жидкость, иногда с пленкой жира, так как на этой стадии все элементы объекта разрушены, кроме жиров.

На стадии деструкции концентрированная H_2SO_4 выполняет роль водоотнимающего средства, что приводит к нарушению структуры клеток и тканей, деформирует их. При этом она способствует повышению температуры кипения смеси и тем самым повышает окислительное действие концентрированной HNO_3 . Роль окислителя на первой стадии выполняет концентрированная HNO_3 .

Кислота азотная, свободная от окислов азота, что наблюдается в самом начале минерализации, почти инертна. Под влиянием индуцирующих веществ в процессе окисления биоматериала часть кислоты азотной разлагается до кислоты азотистой и оксидов азота, которые являются катализаторами окисления. Под их влиянием и с повышением температуры азотная кислота проявляет себя как сильный окислитель. Идет интенсивный автокаталитический процесс окисления органических веществ.

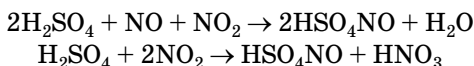
2. Стадия глубокого жидкофазного окисления. Колбу Кьельдаля опускают на плитку и усиливают нагревание. На этой стадии происходит окончательное разрушение органических веществ. Полностью разрушаются и жиры, которые на первой стадии почти не пострадали под действием кислоты азотной. В процессе окисления необходимо по каплям постоянно добавлять в колбу разведенную кислоту азотную из капельной воронки, но при этом скорость добавления реактива должна быть такова, чтобы бурные пары окислов азота, образующиеся при минерализации, не выходили из колбы. Эта стадия длится 3–4 ч и считается законченной тогда, когда:

- начинает выделяться белый туман (пары SO_2);
- жидкость остается бесцветной;
- минерализат не темнеет в течение 30 мин без добавления кислоты азотной.

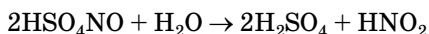
Роль окислителя на этой стадии играет концентрированная кислота серная (ее концентрация повышается в смеси до 60–70%, температура превышает 110°C). Она разлагается с выделением оксида серы (IV) и активного кислорода.

В процессе минерализации происходит не только разрушение органических веществ, но и ряд побочных реакций, имеющих негативное значение:

- кислота серная в высоких концентрациях сульфuriрует органические вещества, а кислота азотная, особенно в присутствии кислоты серной, нитрует их. Сульфо- и нитросоединения очень прочные, трудно поддаются воздействию окислителей, что влечет за собой неполное разрушение биообъекта. Эти негативные процессы можно значительно уменьшить. Это достигается использованием не концентрированных кислот, а частично разбавленных добавлением в окислительную смесь воды (вспомните соотношение реагентов в окислительной смеси). При разбавлении H_2SO_4 и HNO_3 водой степень нитрования — сульфирования значительно снижается;
- еще одна побочная реакция связана с образованием нитрозилсерной кислоты при взаимодействии оксидов азота с концентрированной серной кислотой.



Нитрозилсерная кислота очень устойчива к температуре, однако легко гидролизуется. Реакция гидролиза обратима.



Нитрозилсерная кислота является источником окислителей в минерализате, что мешает в дальнейшем обнаружении некоторых катионов металлов. Чтобы избавиться от негативного воздействия нитрозилсерной кислоты, ее удаляют путем проведения денитрации.

Достоинства метода:

- 1) сравнительно быстрое достижение полноты разрушения органических веществ;
- 2) полнота разрушения объекта обуславливает большую чувствительность методов анализа катионов металлов;
- 3) малый объем получаемого минерализата, что также повышает чувствительность методов анализа.

Основным недостатком метода являются большие потери Hg (до 90–98%) за счет ее летучести. Поэтому изолирование ртути в виде ионов проводят в отдельной навеске биообъекта частным методом изолирования, который исключает использование высоких температур, процесс ведется в присутствии катализатора (этанола).

МЕТОД МИНЕРАЛИЗАЦИИ СМЕСЬЮ СЕРНОЙ, АЗОТНОЙ И ХЛОРНОЙ КИСЛОТ (1 : 1 : 1)

Кислоту хлорную в качестве окислителя в аналитической химии впервые применил А. Щербак в 1893 г.

В качестве окислительной смеси при изолировании этим методом используют смесь из равных объемов концентрированной H_2SO_4 и концентрированной HNO_3 и 37 или 42% $HClO_4$. Методика выполнения изолирования аналогична первому методу, однако второй метод имеет ряд несомненных достоинств:

- 1) высокая скорость минерализации, сокращение в 2–3 раза затрат времени в сравнении с первым методом;
- 2) высокая (до 99%) степень окисления органических веществ, что обусловлено способностью хлорной кислоты разрушать вещества стойкие или медленно разлагающиеся другими окислителями;
- 3) окисление большинства поливалентных металлов до высших степеней окисления;
- 4) небольшой расход окислителей;
- 5) малый объем получаемого минерализата, что повышает чувствительность методов анализа.

Основной недостаток тот же, что и у первого метода, — практическая полная потеря ртути. Однако есть еще одна опасность при использовании кислоты хлорной в составе окислителей — это взрывоопасность и токсичность хлорной кислоты. Безводная кислота хлорная нестойкая, может взрываться при хранении при повышенной температуре или при соприкосновении с некоторыми органическими соединениями. Это требует соблюдения особых мер предосторожности при работе с кислотой хлорной.

При любом способе минерализации следует соблюдать меры предосторожности, так как возможны термические ожоги, выбрасывание горячих кислот из колб и даже взрывы (особенно при использовании в качестве окислителей пергидроля, хлорной кислоты и хлората калия). Поэтому следует пользоваться защитными очками, работать в вытяжных шкафах с хорошей тягой.

Нельзя не остановиться еще на одном очень важном этапе исследования «металлических ядов» — проверке чистоты реактивов. Недостаточно чистые кислоты-окислители могут загрязнять минерализаты соединениями металлов, при этом количество примесей может оказаться весьма значительным, что послужит основанием для ошибочного заключения о наличии «металлических ядов» в биоматериале и причине отравления. Чтобы исключить ошибку, необходимо применять кислоты, свободные от примесей. Если степень их чистоты

неизвестна, то проводят «холостой опыт», т. е. берут реактивы в нужных для методики количествах и полностью воспроизводят ее. Только при отрицательных эффектах реакций обнаружения металлов, делают вывод о пригодности кислот для использования в процессе минерализации.

Независимо от того, каким методом проводилась минерализация биологического материала, минерализат в большинстве случаев содержит окислители, которые помешают дальнейшему проведению анализа. Это азотная, азотистая кислоты, оксиды азота, нитрозилсерная кислота. Для их удаления используются методы денитрации. Применяемые ранее гидролизный метод, метод денитрации мочевиной, натрия сульфитом практически вытеснены методом денитрации формальдегидом. Метод предложен в 1952 г. Т. В. Зайковским. Процесс денитрации заканчивается за 1–2 мин, избыток непрореагировавшего формальдегида легко удаляется при нагревании в течение 5–10 мин. Для проверки полноты денитрации минерализата проводят реакцию с дифениламином в среде концентрированной кислоты серной.

Полученную после минерализации жидкость, в которой металлы находятся в виде серноокислых солей, разбавляют водой до определенного объема в мерной колбе (200 мл) и используют для проведения качественного анализа «дробным» методом и количественного определения.

МЕТОДИКА ИЗОЛИРОВАНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЯДОВ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ОБЩИМ МЕТОДОМ МИНЕРАЛИЗАЦИИ

К 100 г биологического объекта в колбе Кьельдаля прибавляют 75 мл окислительной смеси (кислоты серной концентрированной, кислоты азотной концентрированной, воды дистиллированной в соотношении 1 : 1 : 1). Колбу закрепляют в штативе вертикально на расстоянии 1–2 см от асбестовой сетки. Над колбой помещают капельную воронку с разбавленной азотной кислотой (1 : 1). Колбу осторожно взгревают на плитке, добавляя при необходимости (потемнение жидкости) разбавленную азотную кислоту (1 : 1) по каплям до осветления жидкости. Концом минерализации считается момент, когда в колбе остается 15–20 мл бесцветной или окрашенной жидкости, которая не темнеет в течение 30 мин при постоянном нагревании, без добавления кислоты азотной. Охлажденный минерализат осторожно выливают в химический стакан, содержащий 30 мл ди-

стиллированной воды, колбу Кьельдаля ополаскивают два раза дистиллированной водой по 10 мл и присоединяют промывные воды к разбавленному минерализату.

Разбавление минерализата способствует затем более легкому протеканию процесса денитрации.

В маленькой фарфоровой чашке в 2–3 каплях концентрированной кислоты серной растворяют 2–3 кристалла дифениламина и к полученному бесцветному раствору прибавляет одну каплю разбавленного минерализата. В случае появления сине-голубого окрашивания проводят денитрацию раствора.

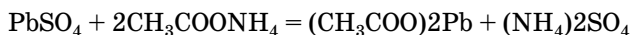
Стакан с содержимым ставят на плитку, нагревают до кипения и вносят одну каплю формалина; кипятят 10 мин и вновь проделывают реакцию дифениламином.

В случае отсутствия голубого окрашивания в результате реакции с дифениламином жидкость кипятят до исчезновения запаха формалина, охлаждают, количественно переносят в мерную колбу на 200 мл и доводят водой очищенной до метки. Жидкость из мерной колбы переносят в чистую сухую склянку и используют для обнаружения катионов (100 мл) и количественного определения (100 мл). Если при разбавлении минерализата водой выпадает осадок, то независимо от того, проводилась денитрация или нет, жидкость в стакане нагревают до кипения, кипятят 10 мин и оставляют стоять на сутки для получения более плотного осадка. На второй день белый кристаллический осадок отфильтровывают через плотный фильтр.

В осадке после проведения минерализации могут находиться нерастворимые в воде сульфаты бария, свинца и кальция. Химико-токсикологический интерес представляют только барий и свинец, которые необходимо до обнаружения разделить.

Для этого осадок отфильтровывают через плотный фильтр, промывают 2–3 раза водой очищенной и присоединяют промывные воды к фильтрату, доводя его до метки в мерной колбе.

Осадок на фильтре 2 раза промывают водой, подкисленной 1%-ным раствором кислоты серной. Промывные воды отбрасывают. Затем осадок на фильтре многократно обрабатывают 5 мл горячего насыщенного раствора аммония ацетата, подкисленного кислотой уксусной (каждый раз нагревая фильтрат).



Этот второй фильтрат исследуют на ионы свинца, а осадок на фильтре — на ионы бария.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ПУТЕМ МИНЕРАЛИЗАЦИИ. ПОДГОТОВКА МАТЕРИАЛА

Если материал был консервирован спиртом или содержит много воды, то пробу помещают в фарфоровую чашку и подсушивают на кипящей водяной бане. Затем 20–25 г патологического материала или корма помещают в колбу Къельдаля, заливают 10–12,5 мл пергидроля, 1–2 мин перемешивают и прибавляют постепенно 6–7 мл концентрированной серной кислоты. Содержимое колбы разогревается и наступает бурная реакция с образованием большого количества пены. Когда реакция затихает, колбу осторожно нагревают на электроплитке и прибавляют до 1–2 мл пергидроля до тех пор, пока содержимое (минерализат) колбы сделается прозрачным. В результате частичной минерализации органического материала (остаются неразрушенными жир и продукты распада белков) металлические яды освобождаются от связи с белками и становятся доступными для определения. Разрушение материала при этом занимает примерно 30–40 мин.

ОБНАРУЖЕНИЕ РТУТИ

На беззольную фильтровальную бумагу наносят каплю взвеси йодистой меди (раствор предварительно взбалтывают), выжидают 2–3 мин и наносят на это место каплю минерализата. В присутствии ртути появляется красное или красно-оранжевое окрашивание. Реакция высокочувствительная, можно обнаружить до 0,25 мкг ртути в одной капле минерализата.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СВИНЕЦОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Перед началом исследования минерализат хорошо подогревают (но не доводят до кипения), для того чтобы свинец хлорид (хлористый свинец) перевести в растворенное состояние, поскольку при охлаждении минерализата он выпадает в осадок.

Каплю горячего минерализата наносят на кусочек фильтровальной бумаги, пропитанной 4% -ным раствором натрия тартрата (виннокислого натрия), и держат над горлом банки с 25% -ным раствором аммиака (концентрированного нашатырного спирта) до полной нейтрализации хлористоводородной кислоты (соляной кислоты).

После этого бумажку с нанесенным минерализатом просушивают на воздухе или закрытом источнике тепла и опрыскивают из пульверизатора раствором натрия родизоната, а затем буферным раствором с рН 2,8. При наличии свинецсодержащих соединений в исследуемом материале пятно на фильтровальной бумажке в момент опрыскива-

ния окрашивается в светло-фиолетовый (сиреневый) цвет. Если в исследуемом материале содержится незначительное количество свинец-содержащих веществ (свинца), то пятно приобретает красновато-оранжевый цвет.

Для дифференцирования на часть окрашенного пятна наносят маленькую каплю 10% -ного раствора сульфата натрия (сернокислого натрия). В том числе, когда цвет пятна не изменяется, делают заключение о наличии в пробе свинца. Микроколичества свинца, присутствующие обычно в тканях животных, этим методом не определяются.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДЬСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

2–3 капли минерализата нейтрализуют на предметном (часовом) стекле 25% -ным раствором аммиака, контролируя процесс лакмусовой бумажкой. Затем каплю нейтрального минерализата наносят на небольшой кусочек фильтровальной (хроматографической) бумажки, предварительно пропитанной 4% -ным раствором натрия силиката (кремнекислого натрия). Дополнительную нейтрализацию пятна на бумажке проводят над горлом небольшой банки с концентрированным раствором аммиака (нашатырного спирта). После высушивания бумажки на воздухе или на закрытом тепловом источнике место, куда была нанесена капля минерализата, опрыскивают из пульверизатора раствором рубеоноводородной кислоты.

При наличии в исследуемой пробе (минерализате) медьсодержащих препаратов (меди) пятно окрашивается в темно-зеленый (неяркий) цвет.

В том случае, когда пятно окрашивается нечетко (сомнительная реакция), необходимо повысить концентрацию исследуемого элемента в минерализате. С этой целью 3–5–10 мл минерализата выпаривают в фарфоровой чашке или тигле на закрытом источнике огня (электроплитке). При этом следует добавлять несколько капель концентрированного (30% -ного) раствора перекиси водорода (пергидроля) для обесцвечивания темнеющего при нагревании минерализата. Выпарив первоначальный объем минерализата до 3–5 капель, одну его каплю наносят на полоску фильтровальной бумаги, далее проделывают все так же, как было указано раньше.

Увеличить концентрацию искомого вещества на полоске фильтровальной бумаги можно и другим способом, для чего на одно и то же место наносят несколько капель минерализата, при этом каждая последующая капля наносится только после полного высыхания предыдущей и не должна превышать размеры первого пятна.

Контрольное исследование проводят с дистиллированной водой так, как и при определении меди. Естественное содержание меди в органах и тканях организма как микроэлемент этим методом не определяется.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РЕАКТИВОВ

Раствор рубановодородной кислоты получают растворением 100 мг рубановодородной кислоты в 10 мл 95%-ного спирта этилового (ректификата). Раствор хранится при обычных комнатных условиях, пригоден для проведения исследований в течение недели.

Полоски фильтровальной бумаги или бумаги для хроматографии размером 4×5 пропитывают свежим 4%-ным раствором силиката натрия. Пропитывание проводится в небольшой кювете в течение нескольких минут, после чего полоски бумаги тщательно просушивают при комнатной температуре и хранят в плотно закрытых банках (емкостью около 500 г) в течение 6–12 мес.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЫШЬЯКА ПО ЗАНГЕР — БЛЕКУ

Метод основан на восстановлении соединений мышьяка до мышьяковистого водорода (AsH_3). Последний, в зависимости от количества мышьяка, окрашивает бумажку, пропитанную бромидом или дихлоридом ртути от желтого до темно-коричневого цвета вследствие образования комплексного соединения.

Реактивы:

1) реактивная фильтровальная бумажка (пропитывают 5%-ным, спиртовым раствором двубромистой или двухлористой ртути, высушивают на воздухе и хранят в хорошо закрытой посуде из темного стекла до 6 мес.);

2) серная кислота х. ч., разведенная в соотношении 1 : 7–1 : 8;

3) металлический цинк в гранулах;

4) олово двухлористое;

5) вата гигроскопическая, заранее пропитанная 5%-ным водным раствором уксуснокислого свинца и высушенная на воздухе. Хранят в хорошо закрытой банке до одного года;

6) насыщенный раствор йодистого кадмия свежеприготовленный;

7) насыщенный раствор йодистого калия свежеприготовленный.

Реакцию ставят в приборе Зангер — Блека. Вначале готовят насадку прибора. В колбу прибора вносят 2–3 г металлического цинка, 20–25 г тщательно измельченного исследуемого материала,

5–10 мг двухлористого олова, 40–50 мл серной кислоты в соотношении 1 : 7 или 1 : 8 и быстро закрывают колбу подготовленной насадкой. Прибор оставляют на один час в вытяжном шкафу. После окончания реакции реактивную бумажку извлекают из прибора, погружают ее в насыщенный раствор йодистого кадмия и затем в насыщенный раствор йодистого калия, после чего промывают дистиллированной водой. Окрашивание бумажки в коричневый цвет различной интенсивности указывает на присутствие мышьяка.

Границей обнаружения мышьяка по реакции Зангер — Блека при использовании бромнортутной или хлорнортутной бумажки после ее проявления является содержание его в 100 г органа в количестве 0,01 мг.

Особое внимание следует обращать на чистоту реактивов.

Цинк и серная кислота не должны содержать мышьяка. Прежде чем производить определение, следует проверить все реактивы на чистоту в холостом опыте.

ЗАПАХ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВОЗМОЖНЫЙ ТОКСИКАНТ

	Запах	Возможные причины
1	Алкогольный	Отравление алкоголем (этанолом, метанолом)
2	Барвинка	Отравление метилсалицилатом
3	«Дезинфекции»	Отравление фенолом и соединениями кислоты карболовой
4	Горького миндаля	Отравление синильной кислотой и цианидами, нитроциклогексаном, бензальдегидом
5	Грушевый	Отравление хлоралгидратом
6	Загнивших яблок	Отравление ацетоном, растворителями лаков и красок; гипергликемическая кома, кетоацидоз
7	Запах свежести с озоновым оттенком	Отравление калия перманганатом
8	Йодный	Отравление йодом
9	Керосиново-хлорный	Отравление хлорорганическими соединениями
10	Неприятный специфический, с металлическим вкусом во рту и слюиванием	Отравление ртути оксидом
11	Сапожной краски	Отравление нитробензолом

№ п/п	Запах	Возможные причины
12	Сладко-ацетоновый	Отравление хлороформом
13	Сладко-ликерный	Отравление дихлорэтаном
14	Специфический керосиново-чесночный	Отравление фосфорорганическими соединениями
15	Спиртово-сивушный	Отравление антифризом
16	Спиртово-сладкий	Отравление тормозной жидкостью (этиленгликолем)
17	Табака	Никотин
18	Тухлых яиц (изо рта, от кала)	Отравление сероуглеродом, сероводородом, меркаптанами; гнилостная диспепсия
19	Уксусный	Отравление уксусом, ацетальдегидом
20	Формалиновый	Отравление формалином
21	Фруктово-алкогольный	Отравление алкогольными напитками
22	Хлорный (острый, «колючий» запах)	Отравление хлористоводородной кислотой
23	Чесночный	Отравление фосфором, мышьяком, теллуrom и их соединениями (дифференцировать от запаха съеденного чеснока)

3. ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ И РЕЦЕПТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Под лекарственной формой понимают лекарственное вещество (одно или несколько), которому специальной технологической обработкой придана определенная форма. По агрегатному состоянию основные лекарственные формы могут быть классифицированы следующим образом:

- 1) плотные лекарственные формы: порошки, сборы, таблетки, драже, гранулы, капсулы, глазные пленки;
- 2) мягкие лекарственные формы: мази, линименты, пасты, каши, болюсы, суппозитории, пластыри;
- 3) жидкие лекарственные формы: растворы, микстуры, суспензии, эмульсии, настои, отвары, настойки, экстракты, новогаленовые препараты;
- 4) аэрозоли.

3.1. ТЕХНОЛОГИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

3.1.1. ПОРОШКИ

Порошок (*pulvis*) — лекарственная форма в виде сухого, сыпучего вещества для наружного и внутреннего применения или изготовления других лекарственных форм. Получают путем механического измельчения твердых лекарственных форм и сырья. По составу порошки делят на простые, в состав которых входит одно лекарственное вещество, и сложные, состоящие из двух и более веществ. Порошки могут быть разделенными (дозированными в отдельных упаковках) и неразделенными (без разделения на отдельные дозы). По сте-

пени измельчения различают порошки мельчайшие (*Pulveris subtilissimus*, диаметр частиц 0,12 мм), мелкие (*P subtilis*, 0,15 мм), среднемелкие (*P. tenuis*, 0,19 мм), среднекрупные (*P. modicus*, 0,33 мм), крупные (*P. grossus*, 0,6 мм) и очень крупные (*P. grossimus*, 3 мм).

Как правило, мельчайшие порошки применяют для припудривания ран, нанесения на слизистые оболочки и т. п.; мелкие — для припудривания кожи; мелкие и среднемелкие — для приема внутрь; среднекрупные, крупные и очень крупные — для приготовления растворов.

Масса дозированного порошка в ветеринарной практике составляет в среднем 0,5 г (от 0,2 до 2 г) для мелких животных и 5 г (от 1 до 20 г) — для крупных.

Если в порошок выписывают ядовитые и сильнодействующие вещества, то к ним добавляют индифферентные вещества для увеличения массы порошка. К порошкам из растительного сырья, если их масса менее 0,05 г, также добавляют индифферентные вещества.

Лекарственные вещества, вводимые в порошок согласно рецепту, измельчают в ступке круговыми движениями пестика, причем сначала измельчают крупнокристаллические вещества, затем — мелкокристаллические. Легко распыляющиеся средства добавляют в порошок в последнюю очередь.

При растирании трудноизмельчаемых веществ (камфора, ментол, фенилсалицилат и др.) для облегчения процесса на 1 г сухого вещества добавляют 10–15 капель 96% -ного спирта.

В целях стандартизации порошков по степени дисперсности измельченную массу просеивают через сито с определенным диаметром отверстий. Например, для приготовления мельчайших порошков применяют сито № 1, мелких — № 2, среднемелких — № 3, среднекрупных — № 4, крупных — № 5 и очень крупных — № 6.

При изготовлении порошков сложного состава после измельчения компонентов приступают к их смешиванию.

В зависимости от количественных соотношений лекарственных веществ в рецепте различают смеси, в которых вещества прописаны примерно в равных количествах, и смеси, в которых количества веществ сильно различаются.

В первом случае порядок смешивания определяется физическими свойствами компонентов; во втором, когда соотношение отдельных ингредиентов в порошке составляет 1:20 и выше, смешивание производят по принципу — от меньшего к большему. Однако если масса порошка небольшая, разрешается одновременное измельчение и смешивание всех компонентов.

Следует помнить, что при измельчении лекарственных веществ в ступках возможны их потери за счет втирания в поры, поэтому перед смешиванием всех компонентов рекомендуется затереть поры ингридиентом, входящим в порошок в максимальном количестве.

Некоторые вещества (тальк, крахмал, лycopодий и др.) сами имеют высокую степень дисперсности, поэтому их можно вводить в смеси лекарственных веществ без предварительного измельчения.

Массу порошка разделяют на отдельные дозы при помощи ручных аптечных весов, но при изготовлении большого количества одинаковых по массе порошков можно использовать механические дозаторы.

Следующим технологическим этапом является упаковка. Порошки упаковывают, как правило, в бумажные капсулы, которые готовят из прямоугольных кусочков бумаги (пергамента) размером 7,5×10 см, отогнув по длине полосу 0,5–0,7 см. Капсулы помещают в пакет и отпускают из аптеки. Порошки, не разделенные с летучими веществами, отпускают во флаконах с притертыми пробками. Для отпуска порошков используют также специальные пакеты из полиэтиленовой пленки. Следует заметить, что в такой упаковке из-за газопроницаемости пленки нельзя отпускать йод, камфору и другие летучие соединения.

Иногда в рецепте указано, что лекарство должно быть отпущено в желатиновых капсулах. При этом преследуют различные цели: прохождение лекарства в кишечник, минуя желудок с разрушительным действием желудочного сока (панкреатин); маскировка неприятного вкуса или запаха (хинин) и т. д.

Капсулы желатиновые (*capsulae gelatinosae*) готовят заводским способом на основе желатина. Различают 7 номеров капсул (с 1 по 7), которые вмещают соответственно от 0,1 до 1,5 г порошкообразных веществ.

3.1.2. СБОРЫ

Сборы (*species*) — смесь нескольких видов резаного или крупноизмельченного растительного сырья, иногда с добавлением солей или эфирных масел. Это одна из самых древних лекарственных форм, используемых человеком. До настоящего времени сборы сохраняют свое значение и имеют широкую популярность из-за ряда положительных качеств (дешевизна, простота приготовления и т. д.).

Сборы в основном готовят на фармацевтических предприятиях. Сырье, входящее в состав сбора, измельчают отдельно, в том числе листья, траву — на специальных траворезках. Корни и корневища

режут на корнерезках, а затем измельчают на мельницах. При этом листья, цветы, трава и т. д. должны иметь размер частиц в пределах 4–6 мм, стебли, корни и корневища — не более 3 мм, плоды и семена — не более 0,5 мм. Цветы (за исключением липового цвета, коровяка и ромашки аптечной) используют цельными.

После измельчения сырье освобождают от пыли, просеивая через сито с отверстиями 0,2 мм. Технология приготовления сбора сводится к тщательному смешиванию предварительно измельченного сырья до получения однородной смеси.

При включении в состав сборов соли из нее готовят насыщенный раствор, которым опрыскивают растительный материал, затем перемешивают его и высушивают при температуре 40–60°C. Эфирные масла добавляют к готовым сборам в виде раствора в 95%-ном спирте в соотношении 1:10. Таким раствором опрыскивают из пульверизатора готовое сырье и высушивают при комнатной температуре.

Сборы отпускают по 50, 100, 150 и 200 г в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой. На этикетке указывают состав сбора и способ употребления.

Перспективная форма выпуска сборов — прессованные сборы в виде брикетов (*briketta*). Для облегчения дозирования каждая плитка разделена на соответствующее количество частей, отвечающее равным дозам.

Следует заметить, что официальна лишь одна пропись — сбор противоастматический (*Species antiastmaticae*). В его состав входят листья красавки — 2 части, листья белены — 1 часть, листья дурмана — 6 частей, натрия нитрата — 1 часть. Выпускают сбор в форме порошка (в упаковке по 80 г) и в виде сигарет (по 20 шт.) под названием «Астматол». Такой сбор применяют при бронхиальной астме. Рекомендуют сжечь 0,5 чайной ложки порошка и дышать образовавшимся дымом или выкурить сигарету указанного состава.

Многочисленные прописи сборов регламентируются лишь техническими условиями (ТУ), утвержденными различными министерствами и ведомствами. Поэтому сборы, выпускаемые фармацевтической промышленностью и реализуемые в аптеках, неоднотипны по составу и условно различаются по номерам. Например, сбор, включающий лекарственные растения, рекомендуемые при заболеваниях органов дыхания, называется «грудной чай». В зависимости от состава выпускается 6 рецептов этого сбора (грудной чай № 1–6). Существует 3 рецепта желчегонного чая, 9 — желудочного и т. д.

В то же время «Регистр лекарственных средств России» (7-е изд., 2000) включает монопрепараты высушенных лекарственных расте-

ний, которые фармацевтическая промышленность выпускает в коробках с определенной массой препарата. Например, валерианы корневища с корнями (*Rhizomatis cum radicibus Valerianae*) — пачки по 100 г; лист крапивы (*Folium Urticae*) — пачки по 50 г; цветки ромашки (*Flores Chamomillae*) — пачки по 100 г; трава чабреца (*Herbae Serpylli*) — пачки по 100 г и т. д.

3.1.3. ТАБЛЕТКИ

Таблетки (*tabulettae*) — официальная твердая лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных средств.

Подавляющее количество таблетированных лекарственных препаратов, выпускаемых фармацевтической промышленностью, готовят методом прессования, однако 1–2% общего объема таблеток — методом формирования масс. Это тритурационные таблетки. В частности, таким способом выпускают таблетки нитроглицерина массой 0,0005 г.

Благодаря ряду положительных качеств (малый объем, точное дозирование, удобство хранения и т. д.) таблетки получили широкое распространение. Наша промышленность выпускает более 500 таблетированных форм лекарственных препаратов. Ежегодно этот перечень активно расширяется.

По внешнему виду таблетки — пластинки с плоской или двояковыпуклой поверхностью. Размер их колеблется от 3 до 25 мм в диаметре, масса (от 0,05 до 0,6 г) определяется в основном дозировкой, но определенную роль играет присутствие вспомогательных веществ. Как правило, таблетки предназначены на один прием, но иногда рассчитаны на 2–4 приема. Такие таблетки имеют желобок или два перпендикулярных желобка.

Таблетки могут состоять:

- только из лекарственных веществ, если они легко прессуются, а доза лекарства достаточна для формирования таблетки;
- из лекарственных и вспомогательных веществ, которые необходимы для прессования и увеличения массы таблетки, если доза лекарственного вещества очень мала. Следует заметить, что большинство выпускаемых таблеток готовят по этому способу.

Нельзя считать, что присутствие вспомогательных веществ не влияет на фармакологическое действие препарата. Они определяют скорость и полноту всасывания, стабильность и другие свойства. Поэтому количество вспомогательных веществ не беспредельно, а регламентировано, например содержание талька не должно превышать 3%, кальция и магния стеарата — 1% и т. д.

Характеристика вспомогательных веществ. Наполнители (разбавители) — вещества, которые входят в состав таблетки в том случае, если доза лекарственного вещества очень мала. В частности, если в состав таблетки входят ядовитые и сильнодействующие вещества в дозе 0,01–0,001 г и менее (доза действующего вещества в таблетке нитроглицерина 0,0005), то присутствие наполнителей крайне необходимо для формирования таблетки.

В качестве наполнителей применяют сахарозу, глюкозу, натрия хлорид, крахмал, кальция сульфат и другие вещества.

Разрыхлители вводят в состав таблеток с целью наиболее полного распада последних в желудочном соке или в кишечном содержимом. Это обеспечивает высвобождение лекарственного вещества из таблеток и его всасывание.

Механизм разрушения таблеток с помощью разрыхлителей многофакторный. Обычно разрыхление с последующим распадом таблетки достигается за счет набухания вспомогательного вещества (амилопектин, желатин, агар-агар и др.). Иногда под действием разрыхляющих веществ начинается интенсивное газообразование, что способствует механическому разрушению таблеток и высвобождению лекарственного вещества (смесь натрия гидрокарбоната с лимонной кислотой и др.). Это так называемые «шипучие» таблетки.

Некоторые поверхностно-активные вещества улучшают смачиваемость (гидрофильность) таблетки, увеличивают ее порозность, вследствие чего вода и пищеварительные соки проникают внутрь таблетки.

Своеобразное разрыхляющее действие оказывает крахмал, вводимый в состав таблеток. С одной стороны, происходит набухание крахмальных зерен, с другой — увеличивается порозность и проникновение жидкости в таблетку.

Скользкие вещества, вводимые в состав таблеток, необходимы для выполнения ряда технологических операций при производстве таблеток. Они обеспечивают текучесть таблетлируемой массы, облегчают высыпание гранул из воронки, предотвращают их прилипание и т. д. Такими веществами могут быть кальция и магния стеарат, кислота стеариновая, тальк, крахмал, полиэтиленоксид-4000 и т. д.

Связывающие вещества вводят в состав для обеспечения прочности гранул и таблеток. Хорошими связывающими свойствами обладает сахар (вводят в количестве 2–20%), желатин (1–4%) и др. Следует помнить, что для каждого таблетлируемого вещества необходимо подбирать оптимальный качественный и количественный состав связывающих веществ.

Красители, иногда вводимые в состав таблеток, выполняют эстетическую функцию, служат для обозначения определенной группы фармакологических средств. С этой целью используют эозин (красно-розовый цвет) для окраски таблеток сулемы, индиго (синий), тартразин (желтый) и др. Иногда применяют смесь индиго и тартразина, которая обеспечивает зеленый цвет. Для придания таблеткам белой окраски применяют титана диоксид.

Заводская технология производства таблеток. Она включает ряд последовательно выполняемых операций.

Первая — отвешивание (отмеривание) компонентов, измельчение, просеивание.

Вторая — влажное или сухое гранулирование (превращение порошкообразных веществ в крупнозернистый песок — (гранулы) с последующей сушкой.

Третья — прессование.

Иногда технология включает меньшее количество операций — смешивание порошков и прямое прессование.

Покрытие таблеток оболочками предусмотрено соответствующим регламентом. При этом преследуют различные цели — придать таблеткам красивый вид, скрыть неприятный вкус или запах, защитить желудочно-кишечный тракт от раздражающего действия лекарственных веществ и т. д. Очень часто на таблетки наносят пленочные покрытия. Они могут быть водорастворимыми, растворимыми в желудочном соке (в течение 10–30 мин). Иногда покрытие, обладающее влагозащитным эффектом, растворяется только в кишечнике. Тем самым локализуется и в определенной степени пролонгируется действие лекарственного вещества.

Таблетки могут иметь и нерастворимые покрытия, которые представляют собой пленки с микропористой структурой. В этом случае пищеварительные соки через поры проникают внутрь таблетки, растворяют находящиеся там лекарственные вещества, которые диффундируют через пленку в обратном направлении.

Оценка качества таблеток. Проводят ее в соответствии с требованиями ГФ XI. Предусмотрена оценка по следующим показателям: внешний вид, средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток, прочность на истирание, распадаемость, растворение, точность и однородность дозирования.

Фасовка и упаковка таблеток. Это — весьма важный этап заводского производства. Именно упаковка таблеток защищает их от микробной и вирусной контаминации, разрушительного действия света, кислорода атмосферного воздуха и других факторов. Отечественная

технология предусматривает контурную упаковку, стеклянные флаконы, трубки, металлические пеналы и картонные конвалюты.

Весьма распространена контурная ячейковая упаковка. Она состоит из двух элементов — пленки, в которой термоформованием получают ячейки, и верхней самоклеящейся пленки, которой заклеивают ячейки после заполнения их таблетками. В качестве формообразующей пленки часто используют жесткий поливинилхлорид (ПВХ), в качестве пленки для закрытия ячеек — алюминиевую фольгу. С внутренней стороны она покрыта клеем или термосклеивающей пленкой, а снаружи — лаком. Такая фольга достаточно надежно обеспечивает защиту препаратов.

Применение таблеток. Наиболее часто их задают внутрь с кормом, питьевой водой, в составе болюса и т. д. В ветеринарной практике таблетку можно ввести мелким животным или птице непосредственно в ротовую полость, поместив на спинку или корень языка ближе к глотке. Таблетки как легко дозируемую лекарственную форму можно использовать для приготовления дезинфицирующих растворов (ртути дихлорид, фурацилин и др.). Иногда стерильные, специально изготовленные таблетки (гормональные, тканевые и другие препараты) имплантируют подкожно. В этом случае пользуются шприцами с толстыми иглами, в просвет которых вкладывают таблетку.

3.1.4. ДРАЖЕ

Драже (*dragee*) — официальная твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения. По внешнему виду драже представляют собой шарики с гладкой блестящей поверхностью, как правило, окрашенные. Масса их колеблется от 0,1 до 0,5 г. Поверхность часто покрыта специфической оболочкой, которая облегчает скольжение драже при заглатывании, а также предохраняет лекарственное вещество от воздействия желудочного сока.

Выпускают драже на фармацевтических предприятиях путем многократного наслаивания лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупины). Технология дражированных препаратов очень сложна, поэтому драже не относят к перспективным лекарственным формам. Выпускают в стеклянных или пластиковых флаконах с завинчивающимися крышками, что должно обеспечить защиту от воздействия факторов внешней среды.

Отечественная фармацевтическая промышленность выпускает в виде драже аминазин (по 0,025, 0,05 и 0,1 г), а также ряд витаминных препаратов, например «Ундевит», «Гексавит», «Ревит».

3.1.5. ГРАНУЛЫ

Гранулы (*granula*) — официальная твердая лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок крупной цилиндрической или неправильной формы размером 0,2–3,0 мм. Состоят из лекарственных и вспомогательных веществ.

При помощи гранул можно совместить различные по физико-химическим свойствам ингредиенты, повысить устойчивость препарата к влаге и т. д. Как правило, они хорошо распадаются и отличаются биодоступностью.

Контроль качества гранул проводят согласно соответствующим статьям ГФ. Они должны быть однородны по окраске, размеру, содержанию лекарственных веществ. Время распада не должно превышать 15 мин.

Гранулы выпускают в стеклянных банках с навинчивающимися пластмассовыми крышками или в полиэтиленовых пакетах. В домашних условиях гранулы дозируются ложками. Некоторые из них, например этазолнатрий, предназначены для растворения в воде перед употреблением.

Отечественная фармация в виде гранул выпускает уродан (в банках по 100 г), плантаглюцид — комплексный препарат, получаемый из листьев подорожника большого и содержащий смесь полисахаридов (во флаконах по 50 г), ферментный препарат ораза, применяемый при расстройстве пищеварения (в банках по 100 г).

3.1.6. КАПСУЛЫ

Капсулы (*capsulae*) — дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. В капсулах, как правило, выпускают лекарства, обладающие неприятным вкусом, запахом или раздражающим слизистую оболочку свойством.

Эта лекарственная форма получила широкое распространение, поскольку лекарственные вещества внутри капсул защищены от внешних воздействий, хорошо дозируются, легко проглатываются, быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, весьма важно, что производство капсул на фармацевтических предприятиях почти полностью автоматизировано. Недостатки капсул определяются свойствами желатина, из которого делают оболочки.

Различают два типа капсул: твердые с крышечками и цельные мягкие. Твердые капсулы имеют форму цилиндра и состоят из двух частей — корпуса и крышечки, которые входят одна в другую. Такие твердые капсулы, в зависимости от вместимости, выпускают пяти

размеров: максимальная емкость — 1,37 мл; минимальная — 0,13 мл. Предназначены для дозирования порошкообразных и гранулированных веществ. Мягкие капсулы яйцевидной, сферической, цилиндрической и других форм. Вместимость их до 1,5 мл, реже — больше. В них дозируют жидкие и пастообразные вещества. Маленькие капсулы, вместимостью 0,1–0,2 мл, наполненные маслянистым содержанием, иногда называют «жемчужины» или «перлы».

Для получения капсул используют более 50 химических веществ, но основное — желатин.

Технология капсулированных форм включает ряд моментов: изготовление капсульных оболочек методом «погружения» или капельным; наполнение капсул лекарственным веществом; заклеивание. Нередко капсулы покрывают специальными оболочками с целью локализации действия в кишечнике, а также предохранения слизистой оболочки желудка от раздражения.

Капсулы проверяют для определения средней массы, распадаемости и других показателей. В среднем капсулы должны растворяться в желудочно-кишечном тракте за 20 мин.

Выпускают их в соответствующей упаковке, обеспечивающей стабильность.

В настоящее время в капсулированном виде выпускают несколько десятков лекарственных препаратов, например капсулы левомецетина по 0,01; 0,25 и 0,5 г; капсулы линкомицина по 0,25 г в упаковке по 6 и 20 шт.; капсулы оксациллина натриевой соли по 0,25 г; капсулы ретинола ацетата в масле 0,568% -ного по 0,2 г и т. д.

3.1.7. ГЛАЗНЫЕ ПЛЕНКИ

Глазные пленки (*membranulae ophthalmicae*) — стерильные полимерные пленки, содержащие лекарственные вещества в соответствующих дозах и растворимые в слезной жидкости. Размер пленок стандартный — 9×4,5×0,35 мм. Они имеют неоспоримые преимущества перед глазными каплями: позволяют достаточно точно дозировать препарат, обеспечивают стерильность, поддерживают терапевтическую концентрацию в течение 24 ч и более. При помещении на конъюнктиву пленка быстро смачивается слезной жидкостью и начинает постепенно растворяться. Зрение при этом не нарушается, что обеспечивается одинаковым коэффициентом рефракции полимерного раствора и слезной жидкости.

В настоящее время выпускают и используют пленки глазные, содержащие пилокарпина гидрохлорид, атропина сульфат, флореналь, дикаин и др.

3.2. РЕЦЕПТУРА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Порошки. Для наружного применения, как правило, выписывают в общей массе с указанием в сигнатуре, на какую область тела животного их наносить.

Пример. Выписать 100,0 мельчайшего порошка стрептоцида для лечения раны.

Rp.: *Streptocidi subtilissimi* 100,0
D. S. Наружное, на рану в области плеча,
2 раза в сутки.

Сложные порошки для наружного применения выписывают по развернутой форме с указанием общего количества лекарственного вещества.

Пример. Выписать порошок, содержащий стрептоцида 40,0 и йодоформа 20,0, для лечения раны в области запястного сустава.

Rp.: *Streptocidi* 40,0
Iodoformii 20,0
M.f. pulvis subtilissimus
D. S. Наружное, на рану в области
запястного сустава, 2 раза в сутки.

Сложные порошки можно выписывать и сокращенно, если при приготовлении присыпки (*Aspersionis*) берется только одно лекарственное вещество и индифферентные вещества.

Пример. Выписать 100,0 присыпки, содержащей 10% йодоформа, для лечения раны в области холки.

Rp.: *Aspersionis Iodoformii* 10% — 100,0
D. S. Наружное, на рану в области холки.

Внутри порошки выписывают в неразделенной форме (недозированные порошки). В такой форме лекарственные вещества прописывают в рецепте в общей дозе на целый курс лечения без указания степени измельчения, причем доза на один прием довольно большая и ее можно отмерить на прием из общей массы ложкой, стаканом и другими домашними мерками. В неразделенных порошках выписывают вещества невысокой токсичности.

Пример. Выписать магния сульфат в дозе 20,0 на прием в порошке для лошади на 6 приемов. Назначить внутрь, по столовой ложке 2 раза в день.

Rp.: *Magnesii sulfatis* 120,0

D. S. Внутреннее, по столовой ложке
на прием утром и вечером.

В дозированных порошках выписывают ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества. Их прописывают в дозах на один прием с указанием количества потребных доз.

Другие лекарственные вещества дозированно выписывают в тех случаях, когда доза на один прием небольшая (0,2; 0,05) и ее невозможно отмерить из общей массы на прием домашними мерками (ложкой, стаканом).

Если доза лекарственного вещества меньше минимальной массы дозированного порошка, то для увеличения общего объема порошка добавляется индифферентное или улучшающее вкус вещество.

Пример 1. Выписать 6 порошков, содержащих по 0,1 кофеина натрия бензоата и 0,5 кислоты ацетилсалициловой. Назначать внутрь собаке по 1 порошку 2 раза в день.

Rp.: *Coffeini-natrii benzoatis* 0,1

Acidi acetylsalicylici 0,5

M.f. *pulvis*

D.t.d. № 6

S. Внутреннее, по 1 порошку утром и вечером.

Пример 2. Выписать эритромицин в дозе 0,5 на прием в порошке внутрь для телянка на 10 приемов.

Rp.: *Erytromycini* 0,5

D.t.d. № 10

S. Внутреннее, по 1 порошку 2 раза в день.

Таблетки. Официальная дозированная лекарственная форма.

В рецепте можно пользоваться двумя прописями, но чаще употребляют ту, в которой указывают названия лекарственных веществ и их разовую дозу. Далее следует предписание о количестве отпускаемых таблеток, но можно начинать выписывать рецепт и с указания лекарственной формы.

Примеры. Выписать 12 таблеток, содержащих по 0,5 норсульфазола. Назначить внутрь ягненку по 1 таблетке 3 раза в день.

Rp.: *Norsulfazoli* 0,5

D.t.d. № 12 *in tabulettis*

S. Внутреннее, по 1 таблетке 3 раза в день.

Или

Rp.: *Tab. Norsulfazoli* 0,5

D.t.d. № 12

S. Внутреннее, по 1 таблетке 3 раза в день.

При выписывании сложных таблеток, содержащих два и более лекарственных вещества, необходимо указать все названия.

Примеры. Выписать 8 таблеток, содержащих по 0,03 кофеина и 0,02 фенобарбитала. Назначить внутрь собаке по 1 таблетке 2 раза в день.

Rp.: *Coffeini* 0,03

Phenobarbitali 0,02

D.t.d. № 8 *in tabulettis*

S. Внутреннее, по 1 таблетке 2 раза в день.

Или

Rp.: *Tabulettae Coffeini* 0,03

et Phenobarbitali 0,02

D.t.d. № 8

S. Внутреннее, по 1 таблетке 2 раза в день.

При выписывании таблеток, имеющих специальное коммерческое название, составные части не указывают, а только пишут название таблеток и их количество.

Пример. Выписать 10 таблеток «Веродон». Назначать внутрь собаке по 1 таблетке 2 раза в день.

Rp.: *Tabulettae Verodonum* № 10

D.S. Внутреннее, по 1 таблетке 2 раза в день.

Драже. Выписывают по сокращенной прописи.

Пример. Выписать 20 драже, содержащих по 0,025 аминазина. Назначить внутрь собаке по 1 драже 2 раза в день.

Rp.: *Dragee Aminazini* 0,025

D.t.d. № 20

S. Внутреннее, по 1 драже 2 раза в день.

Сборы. В рецепте выписывают преимущественно развернуто и дивизионно. Порядок перечисления растений зависит от их фармакологической активности или от ботанического признака. При добавлении к сбору минеральных соединений их необходимо указывать в конце прописи.

Глазные лекарственные пленки. При выписывании в рецепте используют преимущественно сокращенную пропись.

Гранулы. Выписывают по сокращенной прописи с указанием в рецепте общего их количества, так как их изготавливают из препаратов с невысокой токсичностью.

Пример. Выписать плантаглюцид козе в виде гранул. Назначить внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Rp.: *Granularum Plantaglicidi* 50,0
D.S. Внутреннее,
по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Капсулы. Бывают крахмальными (*C. amyloaceae*), желатиновыми эластичными (*C. gelatinosae elasticae*), желатиновыми твердыми (*C. gelatinosae durae*), кератиновыми (*C. keratinosae*), глютоидными (*C. glutoidalis*). При выписывании лекарственных веществ в капсулах указывают название препарата и его дозу на одну капсулу, а потом их количество и в каких капсулах отпускать.

Пример. Выписать экстракт мужского папоротника в дозе 4,0 в желатиновых капсулах по 2,0. Назначать внутрь овце на три приема.

Rp.: *Extracti Filicis maris* 2,0
D.t.d. № 6 in capsulis gelatinosis
S. Внутреннее, по 2 капсулы на прием 1 раз в день.

3.3. ТЕХНОЛОГИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

3.3.1. МАЗИ

Мазь (*unguentum*) — мягкая лекарственная форма вязкой консистенции, состоящая из одного или нескольких лекарственных веществ, равномерно распределенных в мазевой основе.

Как правило, в состав мази входят противовоспалительные, антисептические, обезболивающие и другие средства. Они предназначены для нанесения на кожу, слизистые оболочки, раневую поверхность и т. д.

В зависимости от степени дисперсности лекарственного вещества мази принято делить на 4 группы:

1) *гомогенные мази*. В этих мазях лекарственное вещество распределено в основе по типу раствора, то есть дисперсность приближается к молекулярной;

2) *суспензионные*, или тритурационные, мази. В этих мазях лекарственные вещества представляют собой твердые микроскопически малые частицы, не растворимые в основе. Они распределены в ней по типу суспензии;

3) *эмульсионные мази*. Характеризуются тем, что лекарственное вещество представляет собой жидкость, не растворимую в основе. Ее частицы распределены в мазевой основе как в эмульсии;

4) *комбинированные мази*. В них объединены вещества с различными физико-химическими свойствами.

Мазевая основа обеспечивает консистенцию мази, необходимую концентрацию лекарственных веществ, проникновение их в глубокие слои кожи и т. д. Бесспорно влияние основ на биологическую доступность лекарственных веществ из мазей. Доказано также влияние мазевых основ на действие мази. Поэтому изучению мазевых основ уделяют довольно большое внимание. В качестве мазевых основ используют:

- различные липофильные соединения. Это жировые основы (свиной, звериный, гидрогенизированные жиры и их сплавы с растительными маслами и т. д.). Сюда входят также углеводородные основы (вазелин, смесь парафинов с вазелиновым маслом и т. д.);
- гидрофильные вещества — растворы полисахаридов, полиэтиленгликоли, гели глинистых минералов, растворы и гели белков и т. д.;
- гидрофильно-липофильные продукты. Это могут быть безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами, основы эмульсионного типа и др. Мази на этой основе глубоко проникают в ткани, довольно долго хранятся.

В то же время известно, что мази, приготовленные на природных жирах, хотя глубоко проникают в ткани, но не обеспечивают стабильность. Жироподобные вещества (ланолин и др.) обеспечивают как глубокое проникновение, так и довольно высокую стойкость лекарственной формы. Мази на основе вазелина или парафина действуют поверхностно, но стабильны при хранении. Таким образом, мазевая основа определяет как проникновение мази в слои кожи, так и стабильность препарата.

Некоторые мазевые основы традиционно используются при изготовлении мазей.

Вазелин (Vaselinum) — смесь твердых и жидких углеводов, получаемых из нефти. Внешне — однородная мягкая масса желтого или белого (очищенный) цвета. Температура его плавления колеблется в пределах 37–50°C. С химической точки зрения — индифферентное

вещество. В воде не растворим, плохо растворим в спирте, легко растворяется в хлороформе, бензине, эфире и других растворителях.

Стоек при хранении. Может воспринимать до 40% воды по массе. С жирными маслами и жирами смешивается во всех соотношениях. Не омывается щелочами, не окисляется, не прогоркает на воздухе.

Вазелин — хорошая мазевая основа для различных дерматологических и глазных мазей. При изготовлении глазных мазей используют только очищенный вазелин после горячего фильтрования и стерилизации. Для применения на слизистые оболочки вазелин часто комбинируют с ланолином.

Парафин твердый (Paraffinum solidum) — смесь твердых углеводородов нефти. Внешне — твердая масса сероватого или желтоватого цвета. Плавится при температуре 50–54°C. Химически стойкое соединение. Как мазевую основу самостоятельно почти не используют. Часто вводят в мазь в качестве уплотнителя.

Масло вазелиновое (Oleum vaselinum) — бесцветная маслянистая жидкость, получаемая из нефти после отгонки керосина. Не обладает раздражающими свойствами. Хорошо смешивается с большинством масел. Часто является частью различных мазевых основ (в смеси с парафином и другими веществами).

Жир свиной очищенный (Adeps suillus depuratus) — белая однородная масса. Плавится при температуре 34–46°C. Как мазевая основа обладает рядом положительных качеств: не раздражает кожу, хорошо всасывается, но быстро прогоркает. Для консервирования добавляют 2% бензойной кислоты.

Ланолин (Lanolinum) — жироподобное вещество, получаемое при промывке овечьей шерсти. Внешне — буровато-желтая масса с температурой плавления 36–42°C. Обладает хорошей растворимостью — растворяется в эфире, хлороформе, бензине и т. д.

Различают ланолин безводный и водный. Безводный ланолин может поглотить до 150% воды, сохраняя мазеобразную консистенцию. Однако для приготовления мазей используют водный ланолин, в составе которого имеется до 30% воды.

Ланолин в глубокие слои кожи проникает несколько хуже, чем иной жир. При длительном хранении частично гидролизует. Используют в качестве мазевой основы как самостоятельно, так и в смеси с вазелином и другими веществами.

Из гидрофильных основ нередко используют желатино-глицериновую комбинацию. В ее состав входят желатин (1–3%), глицерин (10–20%) и вода (70–80%). Примером гидрофильных основ может быть метилцеллюлозный гель. Концентрация метилцеллюлозы в нем

колеблется от 3 до 6%. Для придания эластичности часто вводят глицерин (15–20%). Пропись геля может выглядеть следующим образом: метилцеллюлозы 6,0; глицерина 20,0; воды дистиллированной 74,0.

В качестве основы может использоваться и глицериновая мазь, имеющая состав: глицерина 93,0, крахмала пшеничного 7,0.

В группу гидрофильных основ входят также желатиновые гели. Их получают путем нагревания на водяной бане глицерина (10–20%) с желатином (1–5%). Последний предварительно оставляют набухать в воде (1:70–1:80). Желатиновые гели широко используют при изготовлении различных кремов.

В качестве примера гидрофильно-липофильных основ может служить следующий состав: вазелина 60,0, ланолина 40,0.

Основа для глазных мазей также входит в эту категорию. Ее пропись такова: вазелина сорта «для глазных мазей» 90,0; ланолина безводного 10,0.

Следует заметить, что гидрофильно-липофильные основы по составу — искусственно созданные композиции, обладающие различными свойствами. В них легко можно вводить как водо-, так и жирорастворимые вещества. Это одна из интересных и перспективных групп основ.

Технология приготовления мазей универсальна и определяет характером распределения лекарственного вещества в мазевой основе.

Гомогенные мази. По способу приготовления их делят на три группы:

1) *мази-сплавы* — сочетания различных гидрофобных веществ, сплавленных в фарфоровой чашке. Например, расплавляют 1 часть воска, 2 части спермацета, затем добавляют 7 частей персикового масла. Хорошо перемешивают полученную массу и процеживают. Так получают спермацетовую мазь (*Unguentum Cetacei*);

2) *мази-растворы* получают из лекарственных веществ, растворимых в мазевой основе, что обеспечивает их равномерное распределение. Примером может служить камфорная мазь. Для получения 20 г такой мази в фарфоровой чашке на водяной бане сплавляют 12 г вазелина и 6 г ланолина безводного. Далее для получения 10%-ной мази в расплаве при температуре 40°C растворяют камфору. Все компоненты тщательно перемешивают, затем переносят в баночку и готовят к отпуску;

3) *экстракционные мази* в условиях аптеки готовят нечасто. Примером такой мази является мазь сушеницы топяной. Для ее приго-

товления 30 г мелко нарезанной травы заливают 100 г персикового масла и экстрагируют (настаивают) на водяной бане 30 мин. Затем к процеженной вытяжке добавляют 30 г водного ланолина.

Суспензионные, или тритurationsные мази. Такую мазь получают в том случае, если лекарственное вещество, не растворимое в мазевой основе, равномерно распределено в ней по типу суспензии.

Если количество лекарственного вещества не превышает 5% от общего количества мази (то есть готовится 5%-ная мазь), то лекарственное вещество тщательно растирают с половинным количеством соответствующей жидкости, в которой растворяется порошкообразное вещество. При этом используют воду, глицерин, вазелиновое, персиковое масло или другие растворители.

Далее полученную смесь постепенно вводят в мазевую основу, тщательно перемешивают до однородной массы, укупоривают и отпускают из аптеки.

В том случае, если количество нерастворенного лекарственного вещества превышает 5% от общего количества мази, его растирают в половинном количестве расплавленной основы, а затем смешивают с остальным количеством основы.

Эмульсионные мази. Получают их в том случае, если жидкий компонент, не растворимый в основе, равномерно распределяется в ней, как в эмульсии.

Эмульсионные мази готовят при прописывании в рецепте мази на жировой основе водорастворимых веществ, например новокаина, ди-каина, нитрата серебра и т. д.

Типичный пример мази эмульсионного типа — мазь, содержащая 10% калия йодида. Для приготовления 50 г такой мази 5 г калия йодида и 0,1 г натрия тиосульфата растворяют в 4,4 мл дистиллированной воды. Полученный раствор эмульгируют с 13,5 г безводного ланолина и смешивают с 27 г очищенного свиного жира.

3.3.2. ЛИНИМЕНТЫ

Линименты (*linimenta*) — жидкие мази. Название происходит от *лат. linire* — втирать, что указывает на способ применения. В большинстве случаев линименты используют для втирания в кожу, реже — в виде повязок и тампонов.

В линиментах назначают противовоспалительные, раздражающие, ранозаживляющие и другие средства. Как состав, так и технология линиментов и мазей очень близки, поэтому в некоторых учебниках и учебных пособиях линименты и мази считают одной лекарственной формой.

В физико-химическом отношении линименты представляют собой систему различной степени дисперсности, поэтому линименты бывают гомогенные, суспензионные, эмульсионные и комбинированные.

Гомогенные линименты представляют собой смеси масел, масляных растворов (камфоры, ментола, анестезина и др.) с хлороформом, эфирным маслом, метилсалицилатом и т. д. Например, требуется приготовить гомогенный линимент следующего состава: камфоры 3,0, ментола 2,0, метилсалицилата 10,0, масла беленного 50,0, ланолина безводного 5,0. Для этого в фарфоровой чашке взвешивают 5 г ланолина и 50 г масла беленного, нагревают на водяной бане до образования однородной смеси. Далее в эту горячую смесь вносят камфору и ментол, которые растворяют при помешивании. Полученный раствор вносят в отпускной флакон оранжевого стекла, добавляют 10 г метилсалицилата, укупоривают и оформляют к отпуску.

Суспензионные линименты готовят путем внесения сухих лекарственных веществ в жидкие компоненты согласно прописи. В отличие от мазей, суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью и могут расслаиваться, поэтому, как правило, при их изготовлении используют загустители, например аэросил (оксил) — 3–5% от общей массы.

Например, суспензионный линимент Вишневского готовят по следующей прописи: дегтя и ксероформа поровну по 3,0; оксила 5,0; масла касторового 89,0.

В ступке тщательно растирают 3 г ксероформа с половинным количеством дегтя (правило Б. В. Дерягина), затем добавляют остальное количество дегтя. В другой ступке растирают 5 г оксила с небольшим количеством (примерно 3 г) касторового масла, затем добавляют остальное количество касторового масла и смешивают с содержимым первой ступки. Переносят всю смесь во флакон оранжевого стекла, укупоривают и оформляют к отпуску.

На флаконе должны быть наклеены соответствующие этикетки: «Сохранять в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Эмульсионные линименты. Пример — аммиачный (летучий) линимент. Он имеет следующий состав (паспорт): кислоты олеиновой 0,5; раствора аммиака (10% -ного) 12,5; масла подсолнечникового 37,0. Такой линимент готовят следующим образом. В отпускной флакон взвешивают 37 г масла подсолнечника и 0,5 г кислоты олеиновой. Флакон тщательно взбалтывают до растворения вещества. Затем во флакон вносят 12,5 мл 10% -ного раствора аммиака и еще раз

содержимое сильно встряхивают. Образуется эмульсия типа «масло в воде». Однако такой линимент при хранении быстро загустевает и становится непригодным к использованию. Чтобы этого не произошло, используют стабилизаторы. В частности, вместо масла подсолнечника в состав линимента вводят равное количество кремнийорганической жидкости — эксилан-4. Технология приготовления линимента сохраняется.

Комбинированные линименты. В них объединены вещества с различными физико-химическими свойствами. Например, линименты синтомицина или стрептоцида (более известные под названием синтомициновой или стрептоцидной эмульсии).

3.3.3. ПАСТЫ

Пасты (*pastae*) — это мази, содержащие не менее 25%, но не более 50% порошкообразных веществ. По сравнению с мазями пасты более плотной консистенции, не расплавляются, а лишь размягчаются при температуре тела, длительно удерживаются на пораженном участке.

В пастах назначают лекарственные средства местного действия (противовоспалительные, подсушивающие и т. д.). Как правило, пасты не втирают, а лишь наносят на пораженный участок кожи.

Для приготовления паст используют ту же основу, что и для мазей. Если по рецепту лекарственных веществ менее 25%, то добавляют индифферентные вещества (крахмал, тальк, белую глину и т. д.).

Пасты, как и мази, относят к недозированным лекарственным формам.

3.3.4. КАШКИ

Кашки (*electuaria*) — лекарственные формы для внутреннего применения кашицеобразной или тестообразной консистенции. В ветеринарной практике используют преимущественно для свиней.

В состав каши входят лекарственные вещества и формообразующая основа. В качестве компонента основы используют муку, крахмал, сухие дрожжи, сахар, сироп и т. д. Соотношение лекарственных и формообразующих веществ может быть различным — 1:2, 1:3 или 1:4.

Кашки готовят в ступке путем тщательного перемешивания компонентов. По консистенции могут быть кашки густые, консистенция которых напоминает болус, или жидкие — легко стекающие со шпателя. Срок хранения кашек ограниченный — не более 2 дней, поэтому, как правило, их готовят *ex tempore*.

3.3.5. БОЛЮСЫ

Болюс (*bolus*) — дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, которая, как и кашка, состоит из лекарственного вещества и формообразующей основы. В его состав может входить пшеничная и ржаная мука, порошок алтеевого корня, белая глина и т. д.

Готовят путем смешивания компонентов и выкатывания на пергаментной бумаге «палочки».

Болюсы предназначены для внутреннего применения. В ветеринарной практике, как правило, назначают лошадям.

Болюсы как лекарственная форма имеют ограниченный срок хранения — 2–3 дня.

3.3.6. СУППОЗИТОРИИ

Суппозитории (*suppositoria*) — дозированная лекарственная форма, твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела.

Различают суппозитории ректальные (*Suppositoria rectalia*), вагинальные (*Suppositoria vaginalia*) и палочки (*Bacillus*), предназначенные для введения в свищи.

Суппозитории бывают официнальные и магистральные. Фармакопей предъявляет к суппозиториям определенные требования. Например, ректальные суппозитории могут быть массой от 1,1 до 4,0 г, длиной от 2,5 до 4 см и максимальным диаметром 1,5 см. В то же время есть указание, что для педиатрической практики ректальные суппозитории должны быть массой в пределах 0,5–1,5 г. Ректальные суппозитории могут быть различной формы — конуса, цилиндра с заостренным концом, сигаровидные и т. д.

Вагинальные суппозитории также различаются по форме. Они могут быть шарообразными, овальными или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии). Масса вагинальных суппозитивов составляет 1,5–6 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом. Их длина должна быть указана в рецепте.

В настоящее время ректальные суппозитории рассматривают как лекарственную форму, рассчитанную не только для местного применения. Их назначают также при сердечно-сосудистой недостаточности, нервно-психических расстройствах и т. д. Лекарственные вещества при этой форме применения поступают в большой круг кровообращения, минуя печень. Поэтому с точки зрения фармакокинетики,

по скорости фармакологического действия суппозитории могут быть приравнены к инъекционным формам.

Суппозитории можно рассматривать как сложные лекарственные формы, состоящие из лекарственного вещества и основы. К основе с точки зрения фармации предъявляются определенные требования: она должна быть достаточно твердой и пластичной при комнатной температуре и расплавляться при температуре тела. Основа не должна обладать раздражающим действием, способствовать резорбции лекарственного вещества и т. д.

Основы для суппозитория по своему составу могут быть гидрофобные и гидрофильные.

К гидрофобным основам относят жиры и жироподобные вещества, их сплавы с эмульгаторами или углеводородами. Классическая основа этого типа — масло какао, представляющее собой растительный жир, получаемый из семян шоколадного дерева. Оно имеет ряд положительных качеств: пластично, не раздражает ткани, хорошо смешивается с лекарственными веществами. Но масло какао — дорогой импортный продукт, поэтому для его замены были предложены другие основы:

- сплав кондитерского жира с эмульгатором Т-2;
- сплав ланола (60–80%), гидрогенизированного жира (10–20%) и твердого парафина (10–20%);
- основа Vitepsol, представляющая собой смесь эфиров глицерина и лауриновой кислоты.

К гидрофильным относят желатинно-глицериновую, мыльно-глицериновую и полиэтиленоксидную основы. Например, официальная пропись желатинно-глицериновой основы такова: 1 часть желатина, 2 части воды и 5 частей глицерина.

Технология изготовления суппозитория неоднотипна. Она включает изготовление их ручным методом (выкатыванием) и методом формовки после нагрева суппозиторной массы.

Каждую свечу или шарик завертывают в парафинированную бумагу и упаковывают в картонную или пластмассовую коробку, на которую наклеивают соответствующие этикетки «Наружное» и «Сохранять в прохладном месте».

Методом формовки готовят суппозитории на гидрофобной или гидрофильной основе. Для этого используют специальные металлические или пластмассовые формы. Технология включает ряд моментов. На первом этапе компоненты основы расплавляют в фарфоровой чашке. Далее лекарственные вещества в виде мелких порошков вводят в основу. Следует заметить, чтобы избежать прилипания суппозитория

к стенкам формы, ее гнезда смазывают: если основа гидрофильная — смазка гидрофобная (парафин жидкий); если основа гидрофобная — смазка гидрофильная (спирт мыльный). Полученную массу (основа с введенными лекарственными веществами) заливают в форму и ставят в холодильник на 15–20 мин. После застывания разъединяют разъемные части формы и освобождают суппозитории. Упаковывают и оформляют так же, как при изготовлении суппозиторий методом выкатывания.

3.3.7. ПЛАСТЫРИ

Пластырь (*emplastrum*) — лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью при температуре тела размягчаться и прилипать к коже. Пластыри — одна из древнейших лекарственных форм, включенная во все фармакопеи мира. Их различают как по составу входящих лекарственных и формообразующих веществ, так и по агрегатному состоянию. Очень часто выпускают в виде полосок тканевой основы, на которую нанесена масса специального состава. Компонентами пластыря могут быть смолы, парафин, воск, каучук, ланолин, вазелин, летучие растворители (эфир, этанол) и различные лекарственные вещества.

На практике наиболее часто используют твердые (размягчающиеся, липкие при температуре тела) и жидкие пластыри (кожные клеи), которые после нанесения на кожу быстро испаряются, улетучиваются (растворитель) и остаются в виде пленки.

По составу компонентов, образующих пластырную массу, различают пластыри смоляно-восковые, свинцовые, каучуковые и др.

Например, **смоляно-восковой пластырь** мозольный состоит из кислоты салициловой 20 частей, канифоли 27 частей, парафина 26 частей, петролятума 27 частей. Благодаря присутствию салициловой кислоты, обладающей кератолитической активностью, пластырь обеспечивает размягчение эпидермиса и удаление мозолей.

Примером **свинцовых пластырей** могут быть пластырь свинцовый простой и пластырь свинцовый сложный. Свинцовый пластырь простой состоит из масла подсолнечного 10 частей, жира свиного очищенного 10 частей, свинца оксида в мельчайшем порошке 10 частей, воды дистиллированной в необходимом для образования однородной пластичной массы количестве. Применяют в хирургической практике наружно при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, фурункулах, карбункулах и др.

Пластырь свинцовый сложный состоит из пластыря свинцового простого 85 частей, канифоли 10 частей, масла терпентинного 5 ча-

стей. Выпускают в виде палочек, завернутых в целлюлозную пленку. Показания к применению такие же, как и пластыря свинцового простого.

Каучуковые пластыри изготавливают на основе синтетического и натурального каучука, который как компонент имеет ряд положительных качеств — не раздражает кожу, не изменяет фармакологических свойств лекарственных веществ, влагонепроницаем и т. д. Однако пластичность и липкость его недостаточны, поэтому для придания каучуковому пластырю липкости в его состав вводят канифоль. Кроме того, в массу вводят ланолин и парафин с целью придания пластичности и предохранения от заветывания. Для стабилизации состава добавляют также антиоксиданты.

В категорию каучуковых пластырей входят лейкопластырь эластичный, лейкопластырь мозольный, перцовый и т. д.

Пластырь перцовый (*Emplastrum Capsici*) широко применяют как обезболивающее средство при радикулитах, невралгиях, миозитах и т. д.

Пластырная масса содержит экстракт перца стручкового густой 8%, экстракт белладонны густой и настойки арники по 0,6%, каучук натуральный 22%, канифоль сосновую 21%, ланолин безводный 18%, масло вазелиновое 2% и другие компоненты. Масса нанесена на кусок ткани размером 12×18, 10×18 и 6×10 см.

Перед использованием пластыря кожу обезжиривают. С пластыря снимают защитную пленку, предохраняющую клейкую сторону, накладывают на кожу и слегка прижимают. Пластырь можно оставлять на одном месте до 2 сут.

Жидкие пластыри, или кожные клеи, представляют собой легколетучие жидкости, которые после испарения растворителя оставляют на коже липкую прочную пленку. Пластырная пленка образуется с помощью таких веществ, как коллодий, канифоль, а также различные полимерные материалы.

Жидкие пластыри применяют в хирургической практике как для закрепления на коже хирургических повязок, так и для лечения небольших кожных повреждений (ссадины, царапины и т. д.).

Примером жидких пластырей может быть фурапласт, состоящий из фурацилина 0,25 части, смолы 100 частей (пленкообразователь), диметилфталата 25 частей (пластификатор), ацетона 400 частей и хлороформа 475 частей. Выпускают в банках из оранжевого стекла по 50 мл. Применяют для обработки мелких повреждений кожи с образованием эластичной пленки, устойчивой при контакте с водой.

3.4. РЕЦЕПТУРА МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Мазь в рецептах можно выписать по развернутой и сокращенной прописи. Официальные мази выписывают только по сокращенной прописи с указанием только официального названия мази и ее количества. Если такая мазь имеет разную концентрацию, то ее при выписывании необходимо указывать.

Пример. Выписать 25,0 цинковой мази для нанесения на пораженный участок кожи.

Rp.: *Unguenti Zinci* 25,0
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи 2 раза в день.

Магистральные мази простые, приготовленные на вазелине, выписывают сокращенно, с указанием концентрации лекарственного вещества и количества мази.

Пример. Выписать ксероформ 30,0 в виде 10% -ной мази на вазелине для нанесения на пораженный участок кожи.

Rp.: *Unguenti Xeroformii* 10% — 30,0
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи 2 раза в день.

Если в рецепте при выписывании простой мази по сокращенной прописи не указывают содержание лекарственного вещества, то всегда готовят 10% -ную, а глазную — 2% -ную мазь. Если мазь содержит лекарственные вещества списка А и Б, то указание их концентрации обязательно.

Пример. Выписать 50,0 ихтиоловой мази для нанесения на пораженный участок кожи.

Rp.: *Unguenti Ichthyoli* 50,0
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи 3 раза в день.

Магистральные мази простые и сложные, которые готовят не на вазелине или активность действующего вещества в которых выражена в единицах действия (ЕД), выписывают только по развернутой прописи, с указанием количества мазевой основы до общего количества мази.

Пример 1. Выписать 50,0 мази с содержанием по 5% салициловой кислоты и серы очищенной на вазелине с ланолином поровну. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Acidi salicylici*
Sulfuris depurati aa 2,5
Vaselini
Lanolini ad 50,0
M.f. unguentum
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи

Пример 2. Выписать 50,0 мази, содержащей по 10 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли в 1 г мази. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Benzylpenicillini-natrii 500 000 ЕД*
Vaselini ad 50,0
M.f. unguentum
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи.

Пример 3. Выписать 100,0 мази на очищенном свином жире, содержащей 20% серы осажденной. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Sulfuris praecipitati 20,0*
Adipis suilli depurati ad 100,0
M.f. unguentum
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи.

Пасты выписывают преимущественно недозированно по развернутой прописи.

Пример. Выписать ксероформ в виде 5% -ной пасты 50,0 с содержанием 30% сухого вещества. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Xeroformii 2,5*
Talci 5,0
Zinci oxydi 7,5
Vaselini ad 50,0
M.f. pasta
D.S. Наружное, наносить
на пораженный участок кожи 1–2 раза в день.

Официальные пасты выписывают сокращенно. При сокращенном выписывании пасты для приготовления берут точно 25% сухого вещества.

Пример. Выписать цинка окись в виде 10%-ной пасты 100,0. Наносить на пораженный участок кожи.

Rp.: *Pastae Zinci oxydi* 10% — 100,0
D.S. Наружное, наносить
на пораженный участок кожи 1 раз в день.

При выписывании пасты с содержанием 40–50% сухих веществ в сигнатуре необходимо указывать: «Прикладывать на марлевой салфетке к пораженному участку тела», а не «Втирать в пораженный участок кожи».

Линименты могут быть официальными и магистральными, простыми и сложными. Магистральные линименты сложного состава выписывают только по развернутой форме прописи.

Пример. Выписать 100,0 линимента, содержащего серы и дегтя по 10% на рыбьем жире. Втирать в пораженный участок кожи.

Rp.: *Sulfuris*
Picis liquidae aa 10,0
Olei jecoris Aselli ad 100,0
M.f. linimentum
D.S. Наружное, втирать
в пораженный участок кожи 4 раза в день.

Официальные линименты выписывают по сокращенной прописи с указанием названия линимента и его количества (если выпускается в разных концентрациях, то указывают и концентрацию).

Пример.

Rp.: *Linimenti Streptocidi* 5% — 30,0
D.S. Наружное, смазывать
пораженный участок кожи 5 раз в день.

Если при выписывании линимента не указывается мазевая основа, то он приготавливается на нейтральном жидком масле (подсолнечниковом, льняном).

Пример. Выписать 100,0 линимента, содержащего 20% хлороформа. Втирать в область пораженного сустава.

Rp.: *Chloroformii* 20,0
Olei Lini ad 100,0
M.f. linimentum
D.S. Наружное, втирать в область пораженного
сустава 4 раза в день.

Линименты-эмульсии и линименты-суспензии перед применением необходимо взбалтывать, о чем указывают в сигнатуре рецепта.

Суппозитории бывают официальные и магистральные. Официальные суппозитории выписывают в рецептах по сокращенной прописи.

Пример. Выписать 10 официальных суппозиториев, содержащих по 0,2 ихтиола. Вводить в прямую кишку собаке по 1 суппозиторию утром и вечером.

Rp.: *Suppositorii cum Ichthyoli* 0,2
D.t.d. № 10
S. В прямую кишку,
по 1 суппозиторию утром и вечером.

Магистральные суппозитории выписывают всегда по развернутой прописи, чаще всего с указанием дозы лекарственного вещества на один суппозиторий, но допустимы и недозированные прописи. Масса суппозитория для мелких животных колеблется от 2,0 до 10,0; для крупных животных — от 5,0 до 30,0.

При выписывании суппозиториев количество формообразующей основы следует писать *quantum satis* («сколько потребуется»).

Пример 1. Выписать 6 суппозиториев, содержащих по 15 мг экстракта опия сухого и экстракта красавки. Вводить в прямую кишку собаке при болях.

Rp.: *Extracti Opii sicci*
Extracti Belladonae aa 0,09
Butyrol q.s.
Ut.f. suppositiorium rectalium № 6
D.S. В прямую кишку
по 1 суппозиторию 2 раза в день.

Пример 2. Выписать 6 суппозиториев ректальных, содержащих анестезин по 0,2.

Rp.: *Anaesthesini* 0,2
Olei Cacao q.s.
Ut.f. suppositorium rectalium
D.t.d. № 6
S. В прямую кишку
по 1 суппозиторию при болях.

Лечебные палочки выписывают только по развернутой прописи с указанием, какого размера приготовить палочки и сколько их отпустить.

Кашки выписывают по развернутой прописи на общее число назначений, с указанием в сигнатуре, на сколько приемов разделить.

Пример. Выписать левомицетин 0,5 на прием для поросенка в форме кашки на 2 приема с простым сиропом.

Rp.: *Laevomycetini* 1,0
Farinae Trilici
Sirupi simplicis
Aquae fontanae q.s
Ut.f. electuarius
D.S. Внутреннее, разделить
на 2 приема — утром и вечером.

Пластыри выписывают по сокращенной форме с указанием размеров намазанных пластырей и общего количества ненамазанных и жидких пластырей.

Пример 1. Выписать пластырь липкий бактерицидный длиной 10 см, шириной 5 см. Для фиксации краев раны.

Rp.: *Emplastri adhaesivi*
bactericidi 10×5 см
D.S. Наружное.
Для фиксации краев раны.

Пример 2. Выписать пластырь свинцовый простой 10,0. Нанести на ткань размером 6×6 см и приложить к пораженному участку.

Rp.: *Emplastri Plumbi simplicis* 10,0
D.S. Наружное.
Намазать на полотно размером 6×6 см,
приложить к пораженному участку.

Болюсы выписывают в рецепте дозированно по развернутой прописи без указания точного количества формообразующего вещества и воды.

Пример. Выписать 2 болюса, содержащих по 15,0 фенолсалицилата. Назначить внутрь лошади утром и вечером.

Rp.: *PhenylII salicylatis* 15,0
Farinae secalinae et
Aquae fontanae q.s.
Ut.f. bolus
D.t.d. № 2
S. Внутреннее, по 1 болюсу утром и вечером.

3.5. ТЕХНОЛОГИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

3.5.1. РАСТВОРЫ

Раствор (*solutio*) — жидкая лекарственная форма, получаемая путем растворения одного или нескольких лекарственных веществ в растворителе. Обязательное требование к раствору — прозрачность, отсутствие взвешенных частиц и осадка. Истинные растворы с точки зрения физического состояния представляют собой жидкие, однофазные, гомогенные системы, в которых частицы лекарственного вещества представлены молекулами или атомами с величиной частиц меньше 1 нм.

В качестве растворителя могут быть использованы различные вещества, не изменяющие состав и фармакологические свойства лекарственного средства. Наиболее часто с этой целью применяют воду дистиллированную и бидистиллированную (*Aqua destillata*, *Aqua bidestillata*). Для инъекционных растворов желательно использовать апиrogenную воду для инъекций (*Aqua pro injectionibus*). Это правило вытекает из того, что в обычной кипяченой воде, а также дистиллированной и бидистиллированной могут содержаться компоненты убитых микробов (белки, полисахариды и др.), которые при введении в организм способны вызвать температурные и другие аллергические реакции.

Апиrogenную воду получают на специальной аппаратуре. Воду предварительно обрабатывают калия перманганатом (25 г на 100 л) с целью окисления органических веществ. В целях удаления аммиака на 100 л воды вводят 50 г алюмокалиевых квасцов. В то же время для перевода соляной кислоты в натрия хлорид добавляют динатрия фосфат (35 г на 100 л).

Растворы для наружного и внутреннего применения в ветеринарной практике можно готовить на кипяченой или водопроводной воде (*Aqua cocta*, *Aqua fontana*).

Во всех случаях, если в рецепте не указан растворитель, растворы готовят на дистиллированной воде. Водные растворы независимо от качества используемой воды называют *Solutio aquosa*.

Для многих лекарственных веществ растворителем может быть спирт этиловый (*Spiritus aethylicus*). Фармакопея различает 95, 90, 70 и 40% -ный спирт. Если в рецепте не указана концентрация спирта, то используют 90% -ный спирт. Спиртовые растворы обозначают как *Solutio spirituosа*. Следует помнить, что спиртовые растворы 1% - и 2% -ные салициловой кислоты, 0,5% - и 5% -ные борной кислоты

готовят на 70% -ном спирте; 1% - и 2% -ные бриллиантового зеленого, 1% -ные метиленового синего — на 60% -ном спирте.

В качестве растворителя иногда применяют глицерин (*Glycerinum*) — густая бесцветная жидкость, сладкого вкуса. По химическому составу — это трехатомный спирт. Когда лекарственное вещество не растворимо или плохо растворимо в воде и спирте, в качестве растворителя используют масла. Как правило, с этой целью применяют масла растительного происхождения — подсолнечное (*Oleum Helianthinum*), персиковое (*Oleum Persicorum*), оливковое (*Oleum Olivarum*); иногда вазелиновое масло (*Oleum vaselinum*).

Эфир (*Aether*) используют, когда лекарственные вещества не растворимы в перечисленных выше растворителях или когда возникает необходимость, чтобы растворитель после применения средства быстро испарился.

В качестве соразтворителей используют:

- спирт бензиловый. Его можно применять как соразтворитель в 1–10% -ной концентрации при изготовлении масляных растворов для инъекций. Бензиловый спирт обладает бактериостатическим действием, а также оказывает кратковременный анестезирующий эффект;
- пропиленгликоль — прозрачную, бесцветную, вязкую жидкость, смешивающуюся с водой и этанолом, но не смешивающуюся с жирными маслами. Хороший растворитель для сульфаниламидов, барбитуратов, антибиотиков и т. д.;
- полиэтиленгликоль — вязкую, гигроскопическую жидкость, хорошо растворимую в воде и спиртах, нерастворимую в жирных маслах. Используют как соразтворимость для многих лекарственных веществ (барбитураты, камфора, антибиотики и т. д.).

В последние годы в фармацевтической промышленности растворителями являются также различные кремнийорганические соединения, диметилсульфоксид и другие синтетические вещества.

Технологические особенности приготовления растворов. Водные растворы. *Растворение.* В фармацевтической практике растворы готовят по массе, объему и массообъемным способом. В первом случае (по массе), как правило, готовят растворы на вязких растворителях (глицерине, растительном масле и т. д.), при этом как растворитель, так и растворимое вещество отвешивают на весах. Объемный способ принят для приготовления растворов этанола различной концентрации. При массообъемном способе сухие вещества отвешивают на весах, а растворитель отмеривают мерной посудой до получения нужного объема.

Перед началом технологических операций следует уточнить по фармакопее дозу ядовитых и сильнодействующих веществ (список А и Б).

Растворение — основная стадия изготовления растворов. Абсолютно нерастворимых веществ в природе не существует. Однако растворимость лекарственных средств так сильно колеблется, что для удобства работы фармацевтов в ГФ принят условный термин, обозначающий количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1,0 г вещества.

Некоторые жидкости, например этанол, глицерин и др., смешиваются с водой в любых соотношениях. Большинство же жидкостей ограниченно растворяются друг в друге. С повышением температуры растворимость как твердых веществ, так и жидкостей, как правило, увеличивается. Если препарат включает несколько лекарственных веществ, то вначале растворяют те, которые выписаны в меньшем количестве.

Некоторые вещества (меди сульфат, амидопирин, кислота борная и т. д.) растворяются очень медленно. В этом случае для ускорения растворения пользуются некоторыми приемами. Иногда лекарственные вещества растирают в ступке с небольшим количеством воды, а потом смешивают с остальным количеством растворителя. Очень часто для повышения растворимости прибегают к нагреванию. Это приводит к уменьшению прочности кристаллической решетки, увеличению диффузии и т. д. В конечном счете растворимость возрастает.

Если количество лекарственного вещества не превышает 5%, его взвешивают и растворяют в 100 мл (объемах) растворителя. В том случае, если требуется приготовить раствор большей концентрации, лекарственное вещество взвешивают, переносят в мерную колбу и доливают растворитель до нужного объема.

В связи с тем, что при изготовлении растворов высокой концентрации из ряда лекарственных веществ объем водных растворов значительно увеличивается, пользуются специальными таблицами (см. табл. 3).

Например, коэффициент увеличения объема (КУО) анальгина равен 0,68. По условиям рецепта требуется приготовить 500 мл 25% -ного раствора. При растворении 125 г анальгина объем раствора увеличится на $0,68 \times 125 = 85$ мл. Следовательно, требуемый объем воды составит $500 - 85 = 415$ мл.

Концентрация растворов, приготовленных различными способами, может выражаться по-разному: в процентах, перечислением количества растворяемого вещества и растворителя, с указанием доведения раствора до заданного объема, в виде отношения, массообъемным соотношением.

Таблица расчета объема водных растворов

Лекарственное вещество	КУО, мг/г	Концентрация раствора, %	Плотность раствора, кг/м ³
Амидопирин	0,9	5	1,0032
Аммония хлорид	—	20	1,0551
Анальгин	0,68	—	—
Антипирин	0,85	—	—
Барбитал-натрий	0,64	10	1,0350
Гексаметилентетрамин	0,78	10	1,0212
Глюкоза	0,64	50	1,1857
Калия бромид	0,27	20	1,1438
Калия йодид	0,25	20	1,1478
Кальция хлорид	0,58	50	1,2066
Кодеина фосфат	—	10	1,0321
Кофеина-бензоат натрия	0,65	10	1,0341
Магния сульфат	0,50	50	1,2206
Натрия бензоат	0,60	10	1,0381
Натрия бромид	0,29	20	1,1488
Натрия гидрокарбонат	0,3	5	1,0331
Натрия салицилат	0,59	10	1,0301
Натрия хлорид	0,33	—	—
Хлорал гидрат	0,57	20	1,0860

Следует заметить, что из всех способов выражения концентрации растворов наиболее употребителен первый, т. е. в процентах.

Стабилизация растворов. Очень многие лекарственные вещества в связи с особенностями химического состава не стойки при хранении. Например, соли слабых оснований и сильных кислот могут гидролизаться. Нагревание растворов во флаконах из щелочного стекла приводит к изменению реакции среды за счет выделения стеклом щелочи. Это также отражается на составе и фармакологических свойствах лекарств. Поэтому, учитывая химический состав лекарственных веществ, для их стабилизации применяют определенные препараты и технологические режимы:

- атропина сульфат, пилокарпина гидрохлорид, скополамина гидробромид, новокаин и другие стабилизируют добавлением 0,1 н. раствора соляной кислоты из расчета 1 мл на 100 мл раствора;

- растворы натрия тиосульфата стабилизируют добавлением гидрокарбоната натрия из расчета 2 г на 100 мл;
- кофеин-бензоат натрия — путем добавления 0,4 мл 0,1 н. NaOH на 100 мл;
- растворы стрептоцида — сульфитом натрия из расчета 0,2 г на 100 мл.

Механическая очистка. Механическая очистка, или фильтрование, растворов проводится с помощью стеклянной воронки и фильтрующих материалов. Ими могут быть марля, вата, фланель, ватно-марлевый тампон. Используют также бумажные или стеклянные фильтры № 1±4. В последнем случае нужен вакуум, который создается специальными установками. Очищенный фильтрованием раствор проверяют на отсутствие механических загрязнений, переворачивая склянку вверх дном и просматривая жидкость в проходящем свете.

Стерилизация. Может осуществляться различными способами в зависимости от термолабильности лекарственных веществ:

- в сушильных шкафах при различных температурных режимах: при 180°C — 20–60 мин, при 200°C — 10–30 мин;
- в автоклавах при 120°C — 10–15 мин.

Растворы из термолабильных веществ стерилизуют тиндализацией, то есть нагреванием в водяной бане при 60–65°C 5 раз по 1 ч. Однако ряд лекарственных препаратов (адреналина гидрохлорид, аминазин и др.) не выдерживает тепловой обработки. В этих случаях прибегают к стерилизации фильтрованием. Поскольку диаметр большинства патогенных и условно-патогенных микробов не менее 1–2 мкм, можно рекомендовать фильтрацию растворов через мелкопористые фильтры. В настоящее время в фармации используют керамические и фарфоровые фильтры (диаметр пор 3–4 мкм), стеклянные (около 2 мкм), бумажно-асбестовые (1–1,8 мкм), а также мембранные (ультра) фильтры.

Нередко необходимо приготовить растворы (для инъекций, глазных капель) в асептических условиях. Для этого в аптеке выделяют специальное помещение, обрабатываемое бактерицидными лампами. Целесообразно использовать рециркуляционные воздухоочистители, обеспечивающие быструю и эффективную очистку воздуха путем фильтрации через фильтр из ультратонких волокон с последующим ультрафиолетовым облучением.

Особенно тяжелое клиническое состояние наблюдают у пациентов в том случае, если пирогенной активностью обладают растворы для внутривенных спинномозговых инъекций и т. д.

Создание апирогенных растворов — весьма трудное дело, так как пирогены термостабильны, проходят фарфоровые бактериальные

фильтры, поэтому используют различные химические и физико-химические методы депирогенизации.

При изготовлении асептических растворов к ним добавляют консерванты — 0,5% фенола или 0,3% трикрезола и нагревают на водяной бане при 80°C в течение 30 мин. В случае высокой термолабильности лекарственного вещества препарат готовят строго асептически.

Капли для наружного применения. Готовят их в асептических условиях на апиrogenной воде, фильтруют, фасуют в стерильные флаконы емкостью 30 мл, которые укупоривают резиновыми пробками под обкатку металлическими колпачками и стерилизуют при 120°C 8 мин или текучим паром при 100°C 30 мин.

Разновидностью растворов для наружного применения являются глазные капли, представляющие собой водные, масляные растворы или мельчайшие суспензии лекарственных веществ, предназначенные для инсталляции в глаз. Они должны быть стерильными, стойкими при хранении и не содержать видимых механических загрязнений. Их осмотическое давление должно соответствовать осмотическому давлению изотонического раствора натрия хлорида ($0,9 \pm 0,2\%$).

Глазные капли готовят в асептических условиях весообъемным способом. В качестве растворителей применяют свежеприготовленную стерильную воду и стерильные жирные масла, используемые для изготовления инъекционных растворов.

Состав глазных капель весьма разнообразен. Насчитывается около 80 лекарственных веществ, применяемых в глазной практике в разных сочетаниях. Двухкомпонентные глазные капли в рецептуре аптек составляют до 35%, а четырехкомпонентные — до 22%.

Фармацевтическая промышленность в качестве глазных капель предлагает также некоторые суспензии (кортизон, гидрокортизон и др.). Размер их частиц (10–12 мкм) не причиняет глазу вреда.

Приготовленное лекарство, в данном случае глазные капли, подлежит контролю. На первом этапе проверяют внешний вид препарата. Глазные капли должны представлять собой прозрачную бесцветную жидкость. На следующем этапе устанавливают подлинность препарата и проводят его количественное определение согласно ГФ. Например, глазные капли, представляющие собой 10,06%-ного раствора пилокарпина гидрохлорида, подвергают контролю на подлинность и количественный состав следующим образом:

1) определение подлинности — к 2–5 каплям раствора добавляют 1–2 капли разведенной серной кислоты, 1 мл раствора пероксида водорода, 1–2 капли бихромата калия, 1 мл хлороформа и взбалтывают; хлороформенный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет;

2) количественное определение — к 0,5 мл раствора прибавляют 2–3 мл хлороформа и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор — фенолфталеин). В этом случае 1 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида соответствует 0,02447 пилокарпина гидрохлорида.

Вышеобозначенные глазные капли хранят в защищенном от света месте при температуре 3–5°C.

Срок хранения глазных капель, как и других растворов, определяется физико-химическими свойствами входящих ингредиентов. Для большинства растворов, приготовленных асептически без стерилизации, он составляет 3–7 дней. Однако следует помнить, что сроки хранения в аптеках изготовленных глазных мазей или капель, капель для носа и растворов для инъекций регламентируются соответствующими инструкциями.

3.5.2. МИКСТУРЫ

Микстура (*mixtura*) — жидкая лекарственная форма, получаемая растворением или смешиванием различных лекарственных веществ в жидкостях. Как правило, микстуры содержат не менее трех ингредиентов. В качестве растворителя чаще всего берут воду, но можно использовать настои, отвары и другие жидкости. Поэтому лекарственные вещества могут быть в растворенном или взвешенном состоянии. В связи с этим микстуры бывают прозрачными, мутными и с осадком.

При наличии в микстуре труднорастворимых и нерастворимых веществ в сигнатуре указывают: «Перед употреблением взбалтывать!»

Микстуры назначаются преимущественно внутрь. Дозируются обычно условно столовыми, десертными, чайными ложками, а также стаканами.

При приготовлении микстур сложного состава следует руководствоваться определенными правилами, которые включены в соответствующие инструкции.

1. Жидкие лекарства для наружного и внутреннего применения готовят весообъемным методом и отпускают в миллилитрах. При этом используют мерные колбы, цилиндры, бюреточные установки, пипетки и другую мерную посуду. Растворы ядовитых (список А) и сильнодействующих веществ добавляют в рассчитанное количество дистиллированной воды в первую очередь. В то же время настойки, экстракты, новогаленовые и другие препараты добавляют к водному раствору в конце технологического процесса.

2. Общий объем микстуры определяется суммированием объемов жидких ингредиентов. Например, требуется приготовить микстуру по следующей прописи: раствора кальция хлорида 10%-ного 200 мл, настойки валерианы 10 мл, адонизида 6 мл. Во флакон для отпуска отмеряют 200 мл раствора кальция хлорида, 10 мл настойки валерианы и 6 мл адонизида. Объем микстуры составит 216 мл.

3. Сухие препараты, входящие в состав микстуры в количестве не более 5%, растворяют в отмеренном количестве воды или другой жидкости. При определении общего количества микстуры количество сухих препаратов в данном случае в расчет не принимают. Например, требуется приготовить микстуру по прописи: анальгина — 3,0, натрия бромид — 4,0, воды дистиллированной — 200,0. При изготовлении микстуры данного состава в склянку для отпуска отмеряют 20 мл 20%-ного раствора натрия бромида, что соответствует 4,0 сухого вещества. Анальгин растворяют в 180 мл воды и процеживают в склянку для отпуска. Объем микстуры от добавления анальгина увеличился на 2,3 мл. Однако это в расчет не принимается и объем микстуры определяется — 200 мл.

4. В том случае, если в состав микстуры входят сухие вещества в количестве 5% и выше, при расчете следует учитывать коэффициент увеличения объема, то есть прирост объема раствора при растворении 1 г вещества. Например, требуется приготовить микстуру по прописи: раствора кальция хлорида 5%-ного 200,0, глюкозы 60,0, натрия бромида 3,0. Объем микстуры не должен превышать 200 мл. Поэтому по табл. 5 находим, что коэффициент увеличения объема водного раствора при растворении глюкозы составляет 0,64. Следовательно, при растворении 60 г глюкозы объем увеличивается на $0,64 \times 60 = 38,4$ мл. Если в аптеке есть концентрированные растворы веществ, то предпочитают пользоваться ими, а не сухими веществами. Исходя из этого, вместо 200 мл 5%-ного раствора кальция хлорида можно взять 20 мл 50%-ного раствора. Натрия бромид в количестве 3,0 содержится в 15 мл 20%-ного раствора, которым тоже воспользуемся. Таким образом, осталось рассчитать количество дистиллированной воды, необходимой для получения 200 мл микстуры: $200 - (20 + 38,4) = 141,6$ мл. В стакан отмеряют 141,6 мл воды, растворяют в этом количестве 60 г глюкозы. Раствор фильтруют во флакон для отпуска, туда же отмеряют 20 мл 50%-ного раствора кальция хлорида и 15 мл 20%-ного раствора бромида натрия. Взбалтывают. Микстура в объеме 200 мл готова.

5. При приготовлении микстур, в состав которых входят настои и отвары из лекарственного сырья, сухие препараты растворяют в про-

пожеженном и охлажденном настое или отваре. После растворения полученный раствор должен быть еще раз процежен. Например, требуется приготовить микстуру следующего состава: настоя травы пустырника из 12,0–200 мл, натрия бромида — 4,0, настойки валерианы — 6 мл. Настой травы пустырника готовят согласно ГФ с учетом коэффициента водопоглощения. Далее в приготовленном настое растворяют 4 г натрия бромида и добавляют 6 мл настойки валерианы. Объем микстуры равен 206 мл.

3.5.3. СУСПЕНЗИИ

Суспензия (*suspensio*) — жидкая лекарственная форма, в которой мельчайшие частицы нерастворимых твердых веществ (дисперсная фаза) находятся во взвешенном состоянии в жидкости (дисперсионная среда). Поэтому суспензии можно рассматривать как гетерогенную систему, в которой размеры частиц дисперсной фазы могут составлять 1–100 мкм. В зависимости от величины частиц различают тонкие (0,1–1 мкм) и грубые (более 1 мкм) суспензии. Суспензии неустойчивы при хранении — в них образуется осадок или хлопья, плавающие на поверхности. С этой целью для повышения устойчивости в состав вводят поверхностно-активные вещества. Перед употреблением рекомендуют взбалтывать.

Суспензии готовят дисперсионным или конденсационным методом.

Дисперсионным способом готовят суспензии из хорошо смачивающихся водой (гидрофильных) и плохо смачивающихся (гидрофобных) лекарственных веществ. В обоих случаях лекарственные вещества в воде не растворимы. Из гидрофильных веществ для приготовления суспензии наиболее часто используют танальбин, алюминия гидроокись, висмута нитрат основной и др. Из гидрофобных веществ применяют терпингидрат, стрептоцид, норсульфазол, сульфадиметоксин и др.

Из гидрофильных лекарственных веществ суспензии готовят методом взмучивания. В ступку помещают навеску выписанного в рецепте вещества и на 1,0 г добавляют в среднем 0,5 мл выписанной в рецепте жидкости. Тщательно растирают 1–2 мин, затем доливают 10-кратное количество жидкости, интенсивно смешивают и оставляют на 2–3 мин. Верхний слой смывают, осадок растирают и вновь добавляют жидкость. Такие манипуляции проводят до получения нужной лекарственной формы.

Суспензии гидрофобных веществ готовят с добавлением поверхностно-активных веществ.

Конденсационный способ заключается в укрупнении исходных частиц в результате реакций между двумя веществами с образованием

нового вещества. Например, необходимо приготовить суспензию по прописи: аммония хлорида и свинца ацетата по 2,0, этанола 90% -ного 10 мл, воды дистиллированной 150 мл. Для этого в ступке растирают 2 г аммония хлорида и 2 г свинца ацетата с небольшим количеством дистиллированной воды (примерно 2 мл). В результате реакции между этими веществами образуется свинца хлорид, не растворимый ни в воде, ни в этаноле. Образующуюся взвесь разбавляют в ступке 2–3-кратным количеством воды и переносят в отпускной флакон. Остаток взвеси в ступке смывают оставшейся водой, которую также переносят во флакон. Туда же добавляют 10 мл 90%-ного этанола. Флакон укупоривают, встряхивают и оформляют к отпуску. Контроль качества изготовленных суспензий проводят так же, как и других жидких лекарственных препаратов. Кроме того, оценивают такие специфические свойства суспензий, как однородность и ресуспендируемость.

Однородность оценивают визуально. Ресуспендируемость определяют при взбалтывании суспензии. При взбалтывании в течение 15–20 с после 24 ч хранения и в течение 40–60 с после 3 сут хранения твердые частицы, составляющие осадок, должны равномерно распределяться по всему объему суспензии.

Суспензии готовят в основном для наружного и внутреннего применения. Некоторые суспензии применяют парентерально. При этом следует помнить, что суспензии рекомендуют вводить только внутримышечно или в полости тела. Суспензии для наружного применения готовят заводским способом. Например, суспензию гидрокортизона ацетата 2,5%-ного выпускают в ампулах по 2 мл.

3.5.4. ЭМУЛЬСИИ

Эмульсия (*emulsum*) — жидкая лекарственная форма, в которой нерастворимые в воде жидкости (масла, бальзамы) в виде мельчайших капель находятся в водной среде. Но мельчайшие капли жидкости могут находиться во взвешенном состоянии, не сливаясь, только в том случае, если они окружены тонким слоем вещества, которое препятствует их сливанию в более крупные капли. Таким веществом (эмульгатором) может быть желатина, желатоза, желток яйца, различные слизи и т. д. Следовательно, эмульсия может рассматриваться как лекарственная форма, состоящая из дисперсной среды (вода), дисперсной фазы (масло) и эмульгатора.

Различают истинные (семенные) и ложные (масляные) эмульсии. Истинные эмульсии готовят без добавления эмульгатора, так как в семенах, из которых получают эмульсии (мак, конопля, арахис, лен,

тыква и т. д.) содержатся белковые, жироподобные и слизистые вещества, выполняющие роль эмульгатора. Семенные эмульсии готовят в соотношении 1:10.

Технология приготовления семенной эмульсии заключается в следующем. Семена освобождают от твердой оболочки и толкут в специальной фарфоровой ступке с небольшим количеством воды (примерно 0,1 часть массы семян) до получения однородной массы. Затем добавляют остальное количество воды, постепенно перемешивая эмульсию. Эмульсии из семян (кроме семян тыквы) процеживают через двойной слой марли. При необходимости доводят водой до требуемой по рецепту массы. Если требуется по рецепту, то настойки, сиропы и новогаленовые препараты добавляют к готовой эмульсии.

Масляные (ложные) эмульсии готовят из жирных масел (подсолнечное, оливковое, персиковое, миндальное, кукурузное и др.). Для хорошего эмульгирования на 10 частей масла берут 5 частей эмульгатора и 85 частей воды. Если в рецепте не указан вид масла, используют персиковое или миндальное масло.

В качестве эмульгатора могут быть использованы различные вещества как природного происхождения (желатоза, пектин, желток и др.), так и синтетические (эмульгатор Т-2) и полусинтетические (метилцеллюлоза).

Технология приготовления масляных эмульсий заключается в следующем. В ступку помещают эмульгатор и тщательно растирают его. Добавляют масло и небольшое количество воды ($1/2 - 1/3$ часть от массы масла и эмульгатора). Интенсивно растирают до получения однородной массы. Получается так называемая первичная эмульсия. Затем добавляют остальную воду, фильтруют в мерную посуду и при необходимости добавляют воду до нужного объема. Следует отметить, что эмульсии из масел можно стабилизировать крахмальным клейстером.

Например, требуется приготовить эмульсию по следующей прописи: эмульсии масляной 200,0; натрия бромид 1,0; кофеин-бензоата натрия 0,5; экстракта белладонны 0,15. Для этого в большой ступке смешивают 10 г желатозы с 15 мл дистиллированной воды, затем небольшими порциями добавляют 20 г миндального масла. Смесь тщательно перемешивают до характерного потрескивания и образования однородной белой массы. Далее наливают в мерный стакан примерно 145 мл воды, вносят сухой экстракт белладонны, добавляют порошок натрия бромида (или 5 мл 20% -ного раствора) и кофеин-бензоат натрия (или 5 мл 10% -ного раствора). После тщательного размешивания полученный раствор в несколько приемов добавляют в ступку к первичной эмульсии, постоянно перемешивая.

Затем в тарированный отпускной флакон процеживают готовый препарат, доводят массу дистиллированной водой до нужного объема. Флакон укупоривают, встряхивают и оформляют к отпуску. В готовую масляную эмульсию можно вводить лекарственные вещества, если они растворимы в воде и масле. Нерастворимые вещества вводят в эмульсию в виде мельчайшего порошка и тщательно перемешивают. Сиропы, настойки, жидкие экстракты добавляют к готовой эмульсии непосредственно во флакон.

Эмульсии можно готовить и в специальных аппаратах (гомогенизаторах). В этом случае они бывают однородны, содержат капельки масла примерно одинакового размера — 0,1–2 мкм.

Если в процессе изготовления эмульсии используется эмульгатор Т-2, то его берут в количестве 1,5 г на 10 г масла. Можно использовать в качестве эмульгатора и сухое цельное молоко в количестве, равном массе масла.

Качество приготовленных эмульсий подлежит контролю и оценке. В первую очередь определяют устойчивость эмульсий. Для этого их нагревают до температуры 50°C. После охлаждения эмульсии не должны расслаиваться. Способность к расслаиванию определяют также путем центрифугирования. Эмульсии не должны расслаиваться при центрифугировании в течение 15 мин со скоростью 1,5 тыс. мин⁻¹.

Однородность эмульсии определяется при микроскопировании. Картина под микроскопом должна напоминать таковую при микроскопировании молока.

Эмульсия как лекарственная форма не подлежит длительному хранению. Отпускают во флаконах с этикетками «Сохранять в прохладном месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

3.5.5. НАСТОЙ И ОТВАР

Настой (*inmsum*) и отвар (*decoctum*) — водные извлечения из растительного сырья, которые содержат различные действующие начала — органические кислоты, эфирные масла, гликозиды, алкалоиды и т. д. Эти лекарственные формы готовят из природного (нативного) сырья.

Вышеназванные лекарственные формы (настои и отвары), а также слизи объединены общим названием — водные извлечения. Помимо лекарственных веществ, обладающих ценным фармакологическим действием, они, как правило, содержат то или иное количество балластных веществ — сахара, крахмала, смолы, красящих веществ и т. д.

Настои и отвары служат для внутреннего и наружного потребления. Их часто прописывают в комплексе с другими лекарственными веществами.

Коэффициенты водопоглощения сырья

Вид сырья	Коэффициент водопоглощения	Вид сырья	Коэффициент водопоглощения
Кора дуба	2,0	Лист сенны	1,8
Кора калины	2,0	Лист толокнянки	1,4
Кора крушины	1,6	Лист шалфея	3,3
Корень истода	2,2	Плоды шиповника	1,1
Корень солодки	1,7	Спорынья	2,3
Корневище с корнями валерианы	2,9	Трава горичвета	2,8
Корневище змеевика	2,0	Трава зверобоя	1,6
Корневище с корнями кровохлебки	1,7	Трава ландыша	2,5
Корневище лапчатки	1,4	Трава полыни	2,1
Лист крапивы	1,8	Трава пустырника	2,0
Лист мать-и-мачехи	3,0	Трава сушеницы	2,2
Цветки липы	3,4	Цветки ромашки	3,4
Лист мяты	2,4	Трава хвоща полевого	3,0

При изготовлении настоев и отваров растительный материал удерживает часть жидкости. Кроме того, некоторое количество жидкости теряется в процессе испарения. Поэтому при изготовлении настоев и отваров следует брать несколько больше воды, чем указано в рецепте, учитывая коэффициент водопоглощения (табл. 4), показывающий количество жидкости, удерживаемой 1 г растительного сырья после его отжатия.

Настои, как правило, готовят из листьев, цветков растений, а также в тех случаях, когда растительное сырье содержит летучие эфирные масла или вещества, разрушающиеся при длительной тепловой обработке, из плотных частей растений, корней и корневищ, например из корневища с корнями валерианы готовят настой, а не отвар.

Отвары готовят из более грубых частей растений (коры, стеблей, корней, семян, плодов и т. д.). Иногда в этих целях используют листья с твердой кожистой оболочкой, например листья толокнянки.

Используемое растительное сырье для того, чтобы облегчить доступ воды внутрь клеток, а также обеспечить больший контакт растворителя с растительным материалом, должно быть предварительно измельчено. Однако при очень сильном измельчении настоев или

отвар будет содержать много обрывков растительных волокон, балластных веществ, что ухудшит его качество. Поэтому согласно ГФ растительное сырье измельчают до следующих размеров: листья, цветы, траву — до частиц не более 5 мм; кожистые листья толокнянки и других растений — до 1 мм; стебли, кору и корневища — до 3 мм; плоды и семена — до 0,5 мм. Растительное сырье и дистиллированную воду для приготовления настоев и отваров берут в следующих соотношениях:

- 1:10, т. е. на 1 весовую часть растительного сырья с невысокой активностью 10 частей холодной дистиллированной или кипяченой воды. Так поступают во всех случаях, если в рецепте не обозначено количество сырья;
- 1:30, т. е. на 1 весовую часть сырья берут 30 частей воды. Такие соотношения соблюдают при изготовлении водных вытяжек из травы горичвета, ландыша, корневища с корнями валерианы и т. д.;
- 1:400, т. е. на 1 весовую часть сырья берут 400 частей воды, в том случае, если растительное сырье содержит ядовитые или сильнодействующие начала (листья наперстянки, корень ипекакуаны и т. д.).

Настои и отвары готовят в инфундирных аппаратах или эмалированной (стеклянной, керамической и т. д.) посуде по технологии, приведенной ниже.

1. Измельчить растительное сырье до требуемых размеров.

2. Рассчитать необходимое количество дистиллированной воды, учитывая коэффициенты водопоглощения (см. табл. 4). Например, для шалфея этот показатель равен 3,3. Следовательно, при изготовлении 200 мл настоя из 20 г листьев шалфея следует взять 266 мл воды, то есть $200 + (20 \times 3,30)$.

3. Поместить сырье в инфундирный аппарат или соответствующий сосуд, залить необходимым количеством дистиллированной воды комнатной температуры.

4. Для экстрагирования или извлечения из растительного сырья действующих начал инфундирку помещают в инфундирный аппарат или кипящую водяную баню. Экстракция идет постепенно. Вначале происходит смачивание сырья, затем — проникновение воды внутрь растительных клеток. Биологически активные вещества растворяются, и происходит их десорбция, т. е. поступление в жидкую фазу (настоя или отвара) и распределение по всему объему извлечения.

Для приготовления настоя инфундирку при частом помешивании держат в водяной бане 15 мин, для получения отвара — 30 мин.

Затем инфундирку вынимают и охлаждают при комнатной температуре: настои — 45 мин, отвары — 10 мин. В том случае, если настои готовят с пометкой «cito», то время нагревания увеличивают до 25 мин, а охлаждают под холодной водой. Следует иметь в виду, что настоек, например из листьев сенны, процеживают только после полного охлаждения.

Не охлаждают после нагревания водные извлечения из коры дуба, листьев толокнянки, корневища змеевика и т. д., которые содержат много дубильных веществ. Со снижением температуры последние быстро выпадают в осадок. Водные извлечения из корня алтея, содержащего много слизистых веществ, следует готовить только при комнатной температуре.

5. Следующая стадия приготовления водных извлечений — процеживание в мерный сосуд. Для этого используют двойной слой марли с комочком ваты. Полученную жидкость доводят до требуемого объема дистиллированной водой или водой после промывания осадка.

К готовому настою или отвару, если этого требует рецепт, добавляют сиропы, настойки, новогаленовые препараты и т. д.

При приготовлении настоев и отваров из лекарственного сырья, содержащего алкалоиды, например из рожков спорыньи, добавляют лимонную, соляную или другие кислоты, чтобы перевести алкалоиды в легко растворимые соединения. В таком виде они максимально переходят в водное извлечение.

В последние годы широкое распространение получило приготовление настоев и отваров из концентрированных препаратов. Они могут быть сухими или жидкими и стандартизованы по действующим веществам. Использование таких концентратов делает возможным получение жидких форм с помощью бюреточной системы (табл. 5).

Настои и отвары отпускают только свежеприготовленными. На флаконах при отпуске должны быть этикетки: «Сохранять в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Таблица 5

Экстракты для изготовления настоев и отваров

Экстракт	Разведение	Экстракт	Разведение
Алтея сухой	1:1	Ландыша сухой	1:2
Валерианы жидкий	1:2	Наперстянки сухой	1:1
Горицвета сухой	1:1	Пустырника жидкий	1:2
Горицвета жидкий	1:2	Термопсиса сухой	1:1

К недостаткам этих лекарственных форм следует отнести нестойкость при хранении. В водных извлечениях возможно химическое превращение веществ. Наиболее легко гидролизуются сложные эфиры и амиды. Настои и отвары не стерилизуют, поэтому в них легко развиваются плесневые и дрожжевые грибы. Все вышеизложенное должен иметь в виду как врач, выписывающий лекарственное вещество в этой форме, так и фармацевт, готовящий лекарство. В последние годы для антимикробной стабилизации предложен ряд консервирующих веществ (10% этанола, 0,1% натрия бензоата, 0,05–0,1% кислоты сорбиновой и т. д.).

Кроме общепринятых способов приготовления настоев и отваров, есть частные случаи, обусловленные химическим составом сырья.

Пример 1. Отвар цветков девясила: 100 г измельченных цветков заливают 1000 мл горячей воды, подогревают до кипения и настаивают 1–2 ч. Сырье отжимают и жидкость процеживают. Хранят в прохладном месте (в стеклянной посуде) не более 5 дней;

Пример 2. Отвары плодов черемухи: 1 столовую ложку высушенных плодов черемухи измельчают (до частиц не более 0,5 мм), заливают 200 мл кипящей воды и кипятят 20 мин, после чего вытяжку процеживают.

3.5.6. НАСТОЙКИ

Настойка (*tinctura*) — спиртовое или водно-спиртовое извлечение из растительного сырья, получаемое без нагревания и удаления экстрагента. Готовят настойки на фармацевтических заводах и поэтому все они — официальные препараты. По составу их делят на простые, приготовленные из одного вида сырья, и сложные — приготовленные из различных видов сырья, иногда с добавлением лекарственных веществ. В большинстве случаев для получения настоек используют высушенный растительный материал, иногда — свежее сырье. В свежем сырье действующие вещества находятся в растворе внутри клеток, поэтому процесс экстрагирования из свежего сырья сводится к вымыванию клеточного сока из разрушенных клеток и открытию пор. В высушенном сырье алкалоиды, гликозиды и другие соединения в виде сухих конгломератов находятся внутри клетки (на ее стенках или в порах). Поэтому экстрагирование высушенного растительного сырья — многоступенчатый процесс, представленный следующими стадиями:

- 1) проникновение экстрагента в материал и смачивание его;
- 2) растворение находящихся в высушенном сырье биологически активных веществ;

3) вымывание клеточного содержимого через поры клеток в межклеточные пространства и далее на поверхность растительного материала;

4) массоперенос активного начала от поверхности растительного материала в раствор.

К веществу, которое предполагается использовать в качестве экстрагента, предъявляют определенные требования: оно должно извлекать определенную группу биологически активных веществ, то есть иметь узкий спектр действия; проявлять избирательную способность (извлекать максимальное количество действующих начал и минимальное количество сопутствующих); проявлять малую токсичность и т. д.

В качестве экстрагентов применяют различные вещества, наиболее часто — этанол. Из аналогичных растворителей применяют также ацетон, бутанол и др. С этой же целью часто применяют воду, глицерин и др. Перспективные экстрагенты — сжиженные газы (пропан, бутан, жидкий аммиак и др.), с помощью которых из растительного сырья можно извлекать вещества с различной полярностью (гидрофильные и гидрофобные). Экстрагирование сжиженными газами проводят под большим давлением, при снятии которого экстрагент улетучивается, а экстрактивные вещества, что так важно, остаются в сухом виде.

Для извлечения действующих начал в фармацевтической промышленности применяются различные методы, что определяется рядом моментов — видом растительного материала, его структурой, свойствами экстрагента и т. д.

Мацерация (*лат.* *maseratio* — вымачивание) относится к статическим методам экстрагирования. При этом измельченное растительное сырье заливают растворителем и настаивают при комнатной температуре 7 сут. После этого сырье отжимают и измеряют объем полученной вытяжки. Поскольку часть растворителя остается в шроте, последний промывают свежей порцией растворителя и доводят им количество требуемой настойки до нужного объема. Этот метод — малоэффективный, так как растительный материал находится в неподвижном состоянии и экстракция осуществляется только за счет пассивной диффузии.

Ремацерация, или дробная мацерация, — разновидность мацерации. Она заключается в том, что экстрагент делят на 3–4 части и последовательно настаивают сырье в первой, второй, третьей и четвертой части. Вытяжки сливают. В этом случае периодическая смена экстрагента позволяет ускорить процесс извлечения.

Перколяция (*лат. percolatio* — процеживание) заключается в непрерывном пропускании через сырье потока экстрагента. Состоит из трех этапов. Вначале 4–5 ч намачивают сырье половинным количеством экстрагента. В это время растворяются действующие начала внутри клеток и образуется концентрированная жидкость (первичный сок). Следующий этап перколяции — настаивание. Растительное сырье переносят в специальный аппарат — перколятор, закрывают сверху полотном и заливают растворителем так, чтобы материал был покрыт на 3–4 см. В таком состоянии растительный материал оставляют еще на 24–48 ч. Это — мацерационная пауза, во время которой результаты молекулярной диффузии, экстрагируемые вещества в значительном количестве переходят в экстрагент. Третий этап процесса — собственно перколяция. Она заключается в следующем. Открывают нижний кран перколятора и спускают жидкость по каплям. В это же время сверху из другого сосуда с такой же скоростью поступает свежий растворитель. При этом концентрированный (первичный) сок из растительного сырья вытесняется током свежего экстрагента. Таким способом примерно за 24 ч из растительного материала извлекают максимальное количество действующих начал.

Кроме этих широко применяемых методов получения настоек в фармацевтической промышленности используют реперколяцию — повторная или многократная перколяция, противоточное и циркуляционное экстрагирование, растворение густых и сухих экстрактов, например чилибухи, и другие методы.

Для настоек характерно массообъемное соотношение между сырьем и готовым продуктом. Обычно из неядовитых растений настойки готовят в соотношении 1:5, а из ядовитых — 1:10. В отдельных случаях настойки готовят в соотношении 1:10 из сырья, не содержащего сильнодействующих веществ (настойка боярышника, календулы и др.).

По степени очистки настойки — одни из самых несовершенных препаратов. Очистка их заключается в отстаивании полученных вытяжек в течение нескольких дней при температуре не выше 8°C. Отстоявшуюся вытяжку сливают и фильтруют.

Стандартизацию настоек проводят по этанолу, содержанию действующих веществ, а также регламентируют тяжелые металлы.

Однако при изготовлении ряда настоек в технологический процесс вводят отдельные изменения, что позволяет получать более концентрированные препараты. Примером может быть технология настойки мяты перечной (*Tinctura Menthae piperitae*). Состав: листьев мяты 50,0; масла мяты 50,0 и этанола 90%-ного до 1000 мл. Особен-

ность изготовления препарата заключается в следующем. Используют метод дробной мацерации. Получают 950 мл извлечения, в котором растворяют 50 г масла мяты и доводят до объема 1 л 90%-ным этанолом.

3.5.7. ЭКСТРАКТЫ

Экстракт (*extractum*) — концентрированная вытяжка, полученная из лекарственного растительного сырья. Как лекарственная форма был известен уже за несколько тысячелетий до нашей эры.

В зависимости от консистенции экстракты бывают жидкие, густые и сухие. Жидкие экстракты (*extracta fluida*) — окрашенные жидкости, содержащие биологически активные вещества, извлеченные из растительного сырья. Густые экстракты (*extracta spissa*) — вязкие массы, содержащие не более 25% влаги. Сухие экстракты (*extracta sicca*) представляют собой сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%.

Для извлечения активного начала из растительного сырья используют различные экстрагенты — воду, спирт этиловый (обычно 70%-ный), масла и т. д.

Технология получения экстрактов включает следующие основные моменты: экстрагирование, очистку полученного извлечения, выпаривание, высушивание, стандартизацию. Однако вид растворителя, особенность лекарственного растения, из которого готовят экстракт, и другие факторы определяют особенности приготовления тех или иных экстрактов.

Водные экстракты готовят из отдельных растений (солодковый корень, одуванчик, трилистник, полынь и некоторые другие). При этом используют различные технологические приемы — перколяцию, противоточную экстракцию, подогрев и т. д. Затем водные извлечения подвергают очистке от сопутствующих веществ и выпаривают в вакуумных аппаратах при температуре 50–60°C.

Густые экстракты контролируют на содержание влаги, присутствие тяжелых металлов, иногда кислоты глицерризиновой.

Спиртовые экстракты, так же как и водные, могут быть жидкими, густыми и сухими. В качестве экстрагента часто используют спирт этиловый (этанол) в концентрации от 30 до 90%, чаще — 70%. Иногда для полного извлечения действующих веществ используют небольшое количество других спиртов — амилового, пропилового и др., которые потом полностью удаляют. Для полного извлечения действующих начал из растительного сырья необходимо, чтобы экстрагента для перколяции было в 7–9 раз больше.

Для получения густых и сухих экстрактов вытяжки очищают различными способами и затем стандартизируют.

Из корневищ папоротника мужского получают эфирный экстракт. Кроме эфира, для экстракции применяют и другие вещества — дихлорэтан, углерод четыреххлористый и т. д. Стандартизацию проводят по содержанию активно действующего начала — филицина. Концентрация последнего должна быть не менее 25–28%.

Масляные экстракты получают из растительного сырья с помощью растительных или минеральных масел. В настоящее время в качестве масляных экстрактов применяют экстракт из листьев белены (масло белены), травы зверобоя, плодов шиповника, а также облепихи (масло облепихи). Экстрагирование растительного материала проводят методом мацерации подогретыми маслами (60–70°C), а также используют противоточное экстрагирование 70%-ным этанолом или другими растворителями.

Однако в получении отдельных растительных препаратов, в отличие от синтезируемых по общим схемам, есть свои особенности. Например, действующее начало белены — алкалоиды, которые плохо растворимы. Поэтому вначале листья белены обрабатывают аммиачно-этанольным раствором, затем проводят экстракцию растительным маслом. Масляный экстракт травы зверобоя получают методом мацерации с 10-кратным количеством масла при подогревании. Экстрагирование действующих начал из плодов шиповника вначале проводят органическими растворителями (дихлорэтаном и др.). Затем экстрагент отгоняют, а полученную массу стандартизируют по содержанию каротиноидов.

3.5.8. НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Новогаленовые препараты — препараты лекарственных растений, приготовляемые по особой технологии, что позволяет максимально освободить их от балластных веществ.

В отличие от галеновых (настои, экстрактов), новогаленовые препараты благодаря высокой степени очистки отличаются стабильностью, стандартизируются биологическими или химическими методами. Их готовят фабрично-заводским путем. Каждый препарат имеет свое название. Для парентерального применения эти препараты выпускают в ампулах, а для внутреннего — во флаконах.

В группу новогаленовых препаратов входят, к примеру, следующие средства, выпускаемые фармацевтической промышленностью.

Адонизид (Adonisidum) — получают из травы адониса весеннего. В качестве экстрагента используют смесь, состоящую из 95 частей

хлороформа и 5 частей 96% -ного этанола по объему. Данный экстрагент очень хорошо извлекает все сердечные гликозиды.

Из 275 кг травы адониса с активностью 50–60 ЛЕД получают около 100 кг концентрата адонизидов с высокой активностью (100–200 ЛЕД в 1 мл). Далее к концентрату добавляют этанол, хлорбутанол-гидрат и воду в таком количестве, чтобы в 1 мл конечного продукта содержалось 23–27 ЛЕД.

Препарат выпускают для внутреннего применения (кардиотоническое средство) во флаконах из темного стекла по 15 мл.

Лантозид (Lantosidum) получают из листьев наперстянки шерстистой. Его активность — 10–12 ЛЕД в 1 мл, а содержание этанола — 68–70%.

Выпускают во флаконах-капельницах по 15 мл.

Коргликон (Corgliconum) — получают из травы ландыша майского. Препарат стерилизуют фильтрованием через мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,3 мкм, поэтому его можно применять внутривенно при острой сердечной недостаточности.

Выпускают в виде 0,06% -ного раствора в ампулах по 1 мл (активность 11–16 ЛЕД).

Раунатин (Raunatinum) — препарат, содержащий сумму алкалоидов из коры корней растения раувольфия змеиная или других видов. Из коры выделено около 5% различных алкалоидов (резерпин, серпентин, аймалин и др.). Вкус препарата очень горький. Выпускают в таблетках по 0,002 г, покрытых оболочкой. Применяют как гипотензивное средство.

Фламин (Flaminum) — препарат, содержащий сумму флавоноидов бессмертника песчаного. Он представляет собой желтый аморфный порошок, обладающий горьким вкусом.

Выпускают в таблетках по 0,05 г и рекомендуют как желчегонное средство.

3.5.9. АЭРОЗОЛИ

Аэрозоли (*aerosolum*) — аэродисперсные системы с газообразной дисперсной средой и свободными твердыми или жидкими частицами лекарственных веществ, которые составляют дисперсную фазу.

В промышленном животноводстве для повышения эффективности труда при массовых обработках животных, в том числе птицы, используют аэрозольные генераторы (САГ, ДАГ разной модификации) для получения дисперсионных аэрозолей вакцин, химиопрепаратов и дезинфектантов. Также существуют аэрозоли, выпускаемые фабричным путем.

Для хранения лекарственных веществ в состоянии аэрозоля его упаковывают в специальные баллоны. Газообразующие компоненты аэрозоля называются пропеллентами, то есть выталкивающими газами. Ими могут быть различные химические вещества. К пропеллентам предъявляют определенные требования: они должны быть химически стойкими, совместимыми с лекарственными веществами, не раздражать кожу, не быть токсичными и т. д.

Основная группа пропеллентов — фреоны (хладоны) — фторпроизводные метана, этана, пропана и др. При небольшом избыточном давлении и невысокой температуре окружающей среды они способны переходить из газообразного состояния в жидкое. В качестве пропеллентов применяют также сжатый азот, азота закись, углерода диоксид и др.

Лекарственные препараты в аэрозольной упаковке выпускают заводским путем для использования в различных целях. Широко распространены аэрозоли ингаляционные («Ингакамп», «Каметон» и др.), которые применяют для лечения заболевания верхних дыхательных путей. Размер частиц лекарственных веществ не должен превышать 5–10 мкм.

Для наружного применения также используют различные аэрозольные препараты, например «Оксициклозоль» (действующие вещества: окситетрациклина гидрохлорид и преднизолон), препарат «Неогелазоль» (в его состав входят неомицин, гелиомицин, метилурацил, вспомогательные вещества и пропеллентхладон-12). Их применяют при пиодермии, инфицированных ранах, трофических язвах и т. д.

3.6. РЕЦЕПТУРА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Растворы. По цели назначения различают растворы для наружного, внутреннего применения и инъекций.

Растворы для наружного применения бывают простые и сложные. Выписывают их в рецептах недозированно, в количествах, зависящих от величины обрабатываемого участка.

Простые растворы выписывают сокращенно и развернуто. При выписывании в сокращенной форме, если раствор не водный, указывают и растворитель (спиртовой — *spirituosa*, масляный — *oleosa*). Сложные рецепты выписывают только по развернутой прописи. Если в качестве растворителя берут спирт не 90% -ной, а другой концентрации, то рецепт выписывают только развернуто.

Концентрация раствора может выражаться в процентах, цифровом и массообъемном отношении.

Растворы для наружного применения можно выписывать:

- в концентрации, пригодной для применения;
- в виде концентрированного раствора для приготовления из него рабочего раствора;
- в форме порошка для приготовления из него раствора перед применением.

Растворы в концентрации, пригодной для применения, выписывают развернуто и сокращенно в небольшом количестве.

Пример. Выписать танин в виде 2% -ного спиртового раствора в количестве 200 мл. Назначить для обработки ран.

Rp.: *Solutionis Tannini spirituosae* 2% — 200 ml
D.S. Наружное, для обработки ран
2 раза в день.

Или

Rp.: *Tannini* 4,0
Spiritus aethylici ad 200 ml
M.D.S. Наружное, для обработки ран
2 раза в день.

При выписывании раствора по развернутой прописи для сохранения его концентрации количество растворителя необходимо указать до общего количества раствора, для чего в растворе пишется дополнительное обозначение *ad*.

Если при выписывании рецепта сокращенно не указывается растворитель, то раствор готовят на воде.

Пример. Выписать фурацилин в виде раствора (500 мл) в соотношении 1:5000. Назначать для обработки ран.

Rp.: *Solutionis Furacilini* 1:5000 — 500 ml
D.S. Наружное, для обработки ран
3 раза в день.

При приготовлении раствора по этому рецепту в качестве растворителя необходимо использовать воду.

В виде концентрированных растворов для приготовления из них растворов более слабой концентрации выписывают лекарственные вещества, когда требуется раствор в довольно больших количествах или когда при хранении в растворе слабой концентрации вещество быстро теряет лечебные свойства. Например, для обработки ран у животного ежедневно требуется 500 мл раствора перманганата калия 0,1% -ной концентрации. Рану необходимо обрабатывать в течение

7 дней, следовательно, всего необходимо приготовить 3500 мл раствора. При хранении в невысоких концентрациях растворы перманганата калия быстро теряют лечебные свойства, поэтому в данном случае целесообразно выписывать концентрированные растворы, а из них ежедневно готовить рабочие. Концентрированные растворы выписывают в концентрациях, позволяющих легко и быстро приготовить рабочие растворы в домашних условиях. Растворы перманганата калия лучше выписывать 5% -ной концентрации. Объем (в мл) концентрированного раствора, необходимый для приготовления рабочего раствора, определяют по формуле

$$X = ab/c = (500 \times 0,1) : 5 = 10,$$

где a — количество рабочего раствора; b — концентрация рабочего раствора; c — имеющаяся концентрация.

Следовательно, для приготовления 500 мл 0,1% -ного раствора перманганата калия требуется 10 мл (или десертная ложка) 5% -ного раствора.

Пример.

Rp.: *Solutionis Kalii permanganatis* 5% — 70 ml
D.S. Наружное, по десертной ложке
на 0,5 л дистиллированной воды
3 раза в день перед обработкой ран.

Лекарственные вещества в чистом виде для приготовления из них растворов выписывают, когда необходимо большое количество раствора и нецелесообразно его готовить в аптеке или когда лекарственное вещество в растворе не стойкое.

Пример. Выписать фенол чистый для приготовления из него 3% -ного раствора в количестве 20 л для дезинфекции.

Rp.: *Phenoli puri* 600,0
D.S. Растворить в 20 л воды
перед проведением дезинфекции.

Растворы для внутреннего применения бывают простые (имеющие одно растворенное вещество) и сложные (имеющие несколько растворенных веществ).

При выписывании растворов для приема внутрь необходимо знать дозу лекарственного вещества на прием, количество приемов, объем раствора для разового применения, концентрацию и общее количество раствора. Объем раствора зависит от дозы. Если доза лекарственного вещества меньше 0,1, то раствор рекомендуется назначать в каплях, а если больше — ложками, стаканами.

Растворы для внутреннего употребления выписывают недозированно. Простые растворы можно выписывать развернуто и сокращенно.

Пример. Выписать кальция хлорид в дозе 2,0 на прием в растворе для теленка на 12 приемов. Назначать по 1 столовой ложке 4 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 1 столовая ложка (20 мл) содержит 2,0 вещества, то есть раствор будет 10% -ным.

Расчет количества раствора: на один прием теленку назначается 20 мл раствора, следовательно, на 12 приемов необходимо приготовить 240 мл.

Rp.: *Solutionis Calcii chloridi* 10% — 240 ml
D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке
4 раза в день.

При введении лекарственного вещества в дозах меньше 0,1 раствор внутрь назначают в каплях (в 1 мл водного раствора содержится 20 капель, 95% -ного спирта этилового — 52, 70% -ного спирта — 50, жидких масел — 40–50, эфира — 60–62 капли).

Пример. Выписать натрия бромид собаке в дозе 0,05 на прием в растворе внутрь на 9 приемов. Назначить по 20 капель на прием 3 раза в день.

Расчет концентрации раствора в процентах: 20 капель (1 мл) содержит 0,05 вещества, то есть раствор будет 5% -ным. Расчет количества раствора: на 1 прием назначается 1 мл раствора, следовательно, общее количество раствора — 9 мл.

Rp.: *Solutionis Natrii bromidi* 5% — 9 ml
D.S. Внутреннее, по 20 капель
на прием 3 раза в день.

Сложные растворы выписывают только по развернутой прописи.

Пример. Выписать разведенную хлористоводородную кислоту в дозе 1,0 с пепсином в дозе 0,3 на прием в растворе для теленка на 9 приемов. Назначать по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Расчет количества препаратов: хлористоводородной кислоты на 9 приемов — 9,0, пепсина — 2,7.

Расчет количества раствора: на 1 прием назначается 20 мл раствора, следовательно, общее количество раствора — 180 мл.

Rp.: *Acidi hydrochlorici diluti* 9,0
Pepsini 2,7
Aq. destillatae ad 180 ml
M.D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке
на прием 3 раза в день.

При выписывании растворов для введения в полость прямой кишки необходимо знать: дозу препарата на одно введение; количество введений; объем одной клизмы.

Объем раствора зависит от цели его введения в полость прямой кишки и вида животного.

Объем лечебных клизм небольшой и составляет для крупных животных до 1 л, для мелких — 50–100 мл. Объем очистительной клизмы принят для крупных животных до 10 л, а для мелких — 200–2000 мл.

Раздражающие вещества, вводимые в полость прямой кишки, всегда выписывают со слизью, и слизи должно быть минимум в 10 раз больше, чем раздражающего препарата.

Пример. Выписать хлоралгидрат в дозе 30,0 в растворе для введения в полость прямой кишки лошади.

Rp.: *Chlorali hydratis* 30,0
Mucilaginis Amyli 300 ml
M.D.S. В полость прямой кишки на одно введение.

Растворы для инъекций должны быть стерильными, стойкими, апиrogenными (не вызывать повышения температуры тела), свободными от механических примесей.

Растворы для инъекций в ампулах выписывают только сокращенной формой. Концентрацию раствора необходимо обозначать в процентах (другие обозначения концентрации не приняты), а количество — в миллилитрах.

Пример 1. Выписать 18 ампул, содержащих по 10 мл 20%-ного раствора кофеина — бензоата натрия. Назначать подкожно корове по 30 мл 2 раза в день.

Rp.: *Solutionis Coffeini natrio — benzoatis* 20% — 10 ml
D.t.d. № 18 *in ampullis*
S. Подкожно, по 30 мл 2 раза в день.

Пример 2. Выписать 12 ампул, содержащих по 10 мл 20%-ного масляного раствора камфоры. Назначать по 30 мл подкожно лошади 2 раза в день.

Rp.: *Solutionis Camphorae oleosae* 20% — 10 ml
D.t.d. № 12 *in ampullis*
S. Подкожно, по 30 мл 2 раза в день.

При выписывании в ампулах новогаленовых препаратов, а также жидких органолекарств и официнальных растворов лекарственных

веществ указывают название препарата (слово *solutio* не пишут) и его количество в миллилитрах.

Пример 1. Выписать 10 ампул, содержащих по 1 мл деланизида. Назначить внутривенно собаке по 0,5 мл в 20 мл 20% -ного раствора глюкозы (вводить медленно!).

Rp.: *Delaniside* 1 ml

D.t.d. № 10 *in ampullis*

S. Внутривенно (медленно!), по 0,5 мл 2 раза в день в 20 мл 20% -ного раствора глюкозы.

Пример 2. Выписать 9 ампул, содержащих по 1 мл питуитрина. Назначить подкожно корове по 3 мл 1 раз в день.

Rp.: *Pituitrini* 1 ml

D.t.d. № 9 *in ampullis*

S. Подкожно, по 3 мл 1 раз в день.

Пример 3. Выписать 8 ампул, содержащих по 2 мл кордиамина (25% -ный раствор диэтиламида никотиновой кислоты). Назначить подкожно свинье по 2 мл 2 раза в день.

Rp.: *Cordiamini* 2 ml

D.t.d. № 8 *in ampullis*

S. Подкожно, по 2 мл 2 раза в день.

Лекарственные средства для инъекций выпускают во флаконах. Выписывают так же, как и в ампулах, только в *subscriptio* не указывается, что лекарственное средство необходимо отпустить во флаконе.

Пример. Выписать 12 флаконов, содержащих по 600 000 ЕД бензилпенициллина новокаиновой соли. Назначать внутримышечно овце по 600 000 ЕД 2 раза в сутки, предварительно растворив в 4 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Rp.: *Benzylpenicillini-novocaini* 600 000 ЕД

D.t.d. № 12

S. Внутримышечно, по 600 000 ЕД

2 раза в сутки. Содержимое флакона

перед введением развести в 4 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия.

При выписывании в ампулах сухого вещества указаний о стерилизации не дается, а порядок растворения его необходимо указать в сигнатуре.

Пример. Выписать 7 ампул, содержащих 0,1 сухой лидазы. Назначить подкожно овце по 0,1 мл 1 раз в день. Перед введением растворить в 1 мл 0,5% -ного раствора новокаина.

Rp.: *Lydasi* 0,1

D.t.d. № 7 *in ampullis*

S. Подкожно, по 0,1 мл 1 раз в день.

Содержимое ампулы перед введением растворить в 1 мл 0,5% -ного раствора новокаина.

Если простые и сложные растворы для инъекций готовят в аптеке, то их отпускают из аптеки в склянках. Простые растворы можно выписывать сокращенно и развернуто, сложные — только развернуто. Растворы всегда выписывают недозированно, с указанием в рецепте о проведении стерилизации лекарственных форм.

Пример 1. Выписать анальгин по 10,0 на одну подкожную инъекцию в виде 25% -ного раствора в общей склянке на 3 инъекции для коровы.

Rp.: *Solutionis Analgini sterilisatæ* 25% — 120 ml

D.S. Подкожно, по 40 мл 1 раз в день.

Или

Rp.: *Analgini* 30,0

Aquæ destillatæ ad 120 ml

M.f. *solutio. Sterilisetur!*

D.S. Подкожно, по 40 мл 1 раз в день.

Пример 2. Выписать 500 мл 0,25% -ного раствора новокаина в изотоническом растворе хлорида натрия. Назначить для инфильтрационной анестезии.

Rp.: *Novocaini* 1,25

Natrii chloridi 4,5

Aquæ destillatæ ad 500 ml

M.f. *solutio sterilisaetur!*

D.S. Для инфильтрационной анестезии.

Если в сложные растворы для инъекций входит вещество, легко разрушающееся при нагревании, то в рецепте пишется дополнительное обозначение *Adde aseptice* («Добавь асептично»).

Пример. Выписать мезатон в дозе 0,1 на внутримышечную инъекцию с добавлением 5 мл 0,1% -ного раствора адреналина гидрохлорида. Назначить внутримышечно лошади.

Rp.: *Mesatoni* 0,1
Aquae detillatae ad 10 ml
M.f. solutio sterilisata
Adde asepticæ solutionis
Adrenalini hydrochloridi 0,1% — 5 ml
D. S. Внутримышечно, на 1 инъекцию.

Ряд лекарственных веществ в растворах быстро разрушается и теряет свои специфические свойства. Их выписывают в чистом виде, а в сигнатуре указывают, как приготовить раствор.

Пример. Выписать гексенал в дозе 1,0 в виде 10% -ного раствора для внутривенного введения собаке.

Rp.: *Hexenali* 1,0
D.S. Внутривенно, содержимое флакона растворить в 10 мл стерильной бидистиллированной воды непосредственно перед применением.

Настои и отвары выписывают только сокращенно, недозированно, с указанием, из какого количества растительного сырья сколько приготовить лекарства.

Пример. Выписать 600 мл настоя из 60,0 травы тысячелистника на 3 приема телянку. Назначить по 1 стакану 3 раза в день.

Rp.: *Infusi herbae Millefolii ex* 60,0 — 600 ml
D.S. Внутреннее, по 1 стакану на прием
3 раза в день.

Если концентрация настоя или отвара указывается в отношениях, то для выписывания рецепта требуется пересчет в массообъемную концентрацию.

Пример. Выписать телянку на 3 дня настоек из травы ландыша в концентрации 1:30. Назначить по 2 столовых ложки 3 раза в день.

Расчет для прописи. Вначале определяют общее количество настоя. По 2 столовых ложки 3 раза в день на 3 дня — это 18 столовых ложек, или 360 мл. Затем вычисляют количество травы ландыша. При концентрации 1:30 из 1,0 травы требуется приготовить 30 мл настоя. Для приготовления 360 мл настоя требуется 12,0 лекарственного сырья.

Rp.: *Infusi herbae Convallariae ex* 12,0 — 360 ml
D.S. Внутреннее, по 2 столовых ложки
3 раза в день.

При выписывании настоев или отваров из растительного сырья с высокой активностью количество его в рецептах можно не указывать.

Пример. Выписать 1200 мл отвара из коры дуба. Назначить внутрь по стакану 3 раза в день.

Rp.: *Decocti corticis Quercus* 1200 ml

D.S. Внутреннее, по 1 стакану 3 раза в день.

В аптеке для приготовления отвара возьмут 120,0 коры дуба, то есть приготовят отвар 1:10.

Настойки. Их выписывают сокращенно с указанием общего количества в миллилитрах.

Пример. Выписать 15 мл настойки валерианы. Назначить внутрь собаке по 15 капель на прием 3 раза в день.

Rp.: *Tincturae Valerianae* 15 ml

D.S. Внутреннее, по 15 капель на прием 3 раза в день.

При одновременном назначении двух и более настоек в равных дозах их необходимо выписывать поровну.

Пример. Выписать по 30 мл настойки валерианы и настойки ландыша. Назначить внутрь собаке по 30 капель 3 раза в день.

Rp.: *Tincturae Valerianae*

Tincturae Convallariae aa 15 ml

M.D.S. Внутреннее, по 30 капель 3 раза в день.

Экстракты. По консистенции бывают жидкие (*fluidum*), густые (*spissum*) и сухие (*siccum*).

Жидкие экстракты выписывают так же, как и настойки.

Пример. Выписать жидкий экстракт крушины на 6 приемов. Назначить внутрь корове по столовой ложке 2 раза в день.

Rp.: *Extracti Frangulae fluidi* 120 ml

D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке 2 раза в день.

Сухие и густые экстракты выписывают в порошках, таблетках, капсулах, пилюлях и т. д.

Пример. Выписать экстракт ревеня сухой в дозе 0,5 на 4 приема. Назначить внутрь кошке в форме порошка 1 раз в день.

Rp.: *Extracti Rhei sicci* 0,5

D.t.d. № 4 *in pulv.*

S. Внутреннее, по 1 порожку 1 раз в день.

Эмульсии. По способу приготовления различают эмульсии масляные и семенные.

Семенные эмульсии выписывают недозированно, чаще сокращенно.

Пример. Выписать 200 мл эмульсии из семян конопли. Назначить внутрь свинье на 1 прием.

Rp.: *Emulsi seminis Cannabis* 200 ml

D.S. Внутреннее, на 1 прием.

Масляные эмульсии также выписывают недозированно двумя вариантами (сокращенным и развернутым).

Пример. Выписать касторовое масло в виде эмульсии в дозе 10,0 на 2 приема. Назначить внутрь собаке.

Rp.: *Emulsi olei Ricini* — 200 ml

D.S. Внутреннее, на 2 приема
(утром и вечером).

Rp.: *Olei Ricini* 20 ml

Gelatosae 10,0

Aquae destillatae ad 200 ml

M.f. *emulsum*

D.S. Внутреннее, на 2 приема
(утром и вечером).

Слизи. Выписывают сокращенно, с указанием общего количества.

Пример. Выписать 100,0 слизи крахмала. Назначить внутрь теленку на 1 прием.

Rp.: *Mucilaginis Amyli* 100,0

D.S. Внутреннее, на 1 прием.

Если слизь назначают для уменьшения раздражающего действия препарата, то ее берется в 10 раз больше дозы лекарственного вещества.

Пример. Выписать хлоралгидрат в дозе 10,0 со слизью салапа. Назначить свинье на 1 клизму.

Rp.: *Chlorali hydratis* 10,0

Mucilaginis Salepi 100,0

M.D.S. На 1 клизму.

Суспензии. В рецепте выписывают сокращенно и развернуто. Сокращенно выписывают официальные и магистральные суспензии, приготовленные на воде.

Пример. Выписать гидрокортизона ацетат в форме 0,5% -ной суспензии в количестве 10 мл. Назначить наружно.

Rp.: *Suspensionis Hydrocortisoni acetatis* 0,5% — 10 ml
D.S. Наружное, по 5 капель на рану 3 раза в день.
Перед употреблением взбалтывать.

При выписывании суспензии в сигнатуре всегда следует указывать «Перед применением взбалтывать». Суспензии официнальные можно выписывать в рецепте без указания концентрации, если их выпускают только в одной концентрации.

В случае если суспензию приготавливают не на воде, а на других жидкостях, то ее выписывают в рецепте развернуто.

Пример. Выписать трихомонацид в дозе 0,5 на введение в форме 2,5% -ной суспензии на вазелиновом масле. Назначать для введения в полость влагалища 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Rp.: *Trichomonacidi* 5,0
Olei vaselini 200 ml
M.D.S. Вводить в полость влагалища
по 20 мл 2 раза в день.
Перед употреблением взбалтывать.

Суспензии для парентерального введения прописывают в рецепте с указанием о стерильности.

Микстуры. Выписывают, как правило, развернуто, но можно и полусокращенно. При выписывании микстур внутрь нужно знать дозу лекарственного вещества на прием и количество приемов.

Пример 1. Выписать 200 мл микстуры с содержанием кодеина фосфата 0,5 и калия бромиды 5,0 на прием. Назначить внутрь свинье по 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: *Codeini phosphatis* 5,0
Kalii bromidi 50,0
Aquae destillatae ad 200 ml
M.D.S. Внутреннее, по 1 столовой ложке
3 раза в день.

Пример 2. Выписать на 12 приемов микстуру, состоящую из настоя травы термопсиса 1:200 с прибавлением натрия гидрокарбоната в дозе 6,0 на прием. Назначить внутрь по 3 столовых ложки овце 3 раза в день.

Rp.: *Infusi herbae Thermopsidis* 1,2 — 240 ml
Natrii hydrocarbonatis 72,0
M.D.S. Внутреннее, по 3 столовых ложки
3 раза в день.

4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗВРЕДНОСТИ И СТАБИЛЬНОСТИ ПРЕПАРАТОВ

4.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изучение эффективности и безвредности каждого нового лекарственного препарата, внедряемого в животноводство и ветеринарную практику, — необходимое важное условие.

При изучении эффективности препарата должны быть представлены материалы, характеризующие наиболее полно фармакологические, химиотерапевтические и другие свойства препарата, дающие основание считать целесообразным его применение в качестве средства для профилактики и лечения заболеваний, кормовой добавки, стимулятора продуктивности и т. п. Проводимые исследования должны характеризовать специфическую активность препарата, его особенности и преимущества по сравнению с ранее известными и хорошо изученными препаратами аналогичного типа действия. Сюда относятся определение эффективной дозы и схемы применения, показания к применению, биодоступность, фармакокинетика, выделение из организма и др.

Исследования проводят на лабораторных животных и животных тех видов, для которых предназначен препарат. Сначала определяют активность препарата согласно ГФ и другим НТД, после чего в экспериментальных исследованиях устанавливают лечебно-профилактические дозы при определенных патологиях, а в ряде случаев это делается одновременно.

Принцип метода биологической оценки сердечных гликозидов. Биологическая оценка сердечных средств основана на способности сердечных гликозидов вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных.

Активность сердечных средств оценивают по сравнению с активностью стандартных образцов и выражают в единицах действия (ЕД).

Испытания проводят на лягушках, кошках или голубях. Устанавливают наименьшие дозы стандартного образца и испытуемого препарата, вызывающие систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание ЕД в 1 г исследуемого средства, если испытываются лекарственные растения или сухие концентраты; в одной таблетке — при испытании таблеток или в 1 мл, если испытываются жидкие лекарственные формы.

Стандартные образцы и понятие ЕД. Стандартными образцами при испытании листьев и препаратов наперстянки пурпуровой и крупноцветковой, травы, цветков, листьев и препаратов ландыша служат специально изготовленные спиртовые экстракты из названных растений, содержащие сумму гликозидов и очищенные от сопутствующих веществ.

Стандартными образцами при испытании других лекарственных растений и полученных из них препаратов служат индивидуальные кристаллические гликозиды: при испытании препаратов наперстянки шерстистой — целанид-стандарт; при испытании травы, препаратов горичвета — цимарин-стандарт, при испытании семян и препаратов строфанта — строфантин G-стандарт; при испытании травы и семян желтушника серого — эризимин-стандарт.

Биологическую активность стандартных образцов устанавливают на лягушках-самцах (*Rana temporaria*) массой 28–33 г при подкожном введении в октябре–ноябре (таких лягушек условно называют стандартными или нормальными), а также на кошках или голубях в определенных условиях опыта.

При испытании на лягушках разведения стандартных образцов подбирают с таким расчетом, чтобы одна лягушачья единица действия (1 ЛЕД) соответствовала дозе стандартного образца, вызывающей в определенных условиях опыта систолическую остановку сердца у большинства подопытных стандартных лягушек.

Под 1 ЛЕД наперстянки и ландыша подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл стандартного образца, разведенного в 4 раза водой. Неразведенные стандартные образцы наперстянки и ландыша содержат в 1 мл 13,33 ЛЕД.

Под 1 ЛЕД цимарина, целанида подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл спиртоводного раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации: цимарина — 1:13 333, целанида — 1:5000.

Под 1 ЛЕД строфантина G, эризимина подразумевают специфическую биологическую активность 0,4 мл спиртоводного раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации: строфан-

тина G — 1:20 000, эризими́на — 1:25 000. При испытании сердечных средств на кошках и голубях активность препарата выражают в кошачьих и голубиных единицах действия КЕД и ГЕД. Под 1 КЕД или 1 ГЕД подразумевают дозу стандартного образца или испытуемого препарата из расчета на 1 кг массы животного, в том числе птицы, вызывающую систолическую остановку сердца кошки или голубя и устанавливаемую в определенных условиях опыта. Эта доза является смертельной.

Разведения стандартного образца или испытуемого препарата подбирают с таким расчетом, чтобы 1 КЕД или 1 ГЕД содержались примерно в 15 мл раствора.

Отбор лягушек и их содержание. Для опытов пригодны лягушки-самцы вида травяная (*Rana temporaria*) массой 28–40 г; водяная озерная (*Rana ridibunda*) или прудовая (*Rana esculenta*) массой 30–70 г.

Зимой лягушек содержат в бассейне с проточной водой в полутемном помещении при температуре от 3 до 8°C. Таких лягушек могут использовать для опытов зимой. Весной и летом лягушки должны быть свежепойманными. До опытов их выдерживают в бассейнах с проточной водой в течение 2–3 сут. Температура воды в бассейне в теплое время года не должна превышать 15°C. Помещение лаборатории, где проводят биологические испытания, должно быть светлым, но защищенным от прямых солнечных лучей; температура воздуха в нем 15–22°C. В лаборатории должна быть раковина для содержания подопытных лягушек, в которую их помещают за 1–1,5 ч до проведения опыта.

Техника испытания и принцип расчета. Отбирают партию лягушек одного вида, близких по массе. Взвешивание животных проводят непосредственно перед опытом с точностью до 0,5 г с отклонениями от средней массы в группе не более чем на $\pm 2,5$ г: 28–33, 30–35, 35–40...65–70 г.

Лягушек (5 или 10 шт.) укрепляют на досках брюшком кверху с предельно вытянутыми конечностями, булавки вкалывают в верхнюю часть морды и в суставы передних и задних конечностей.

Пинцетом захватывают кожу на груди и вырезают в ней прямоугольное отверстие. Вырезанный лоскут кожи откидывают в сторону. При этом становится отчетливо видимой грудина, просвечивающая через мышцы в виде белой пластины, напоминающей по форме песочные часы. Приподняв пинцетом грудину в узкой части, тонкими ножницами перерезают ее поперек выше и ниже места наложения пинцета, так что образуется узкое поперечное оконце, через которое видны дуги аорты и предсердия. Тонким (глазным) пинцетом проникают

в разрез (осторожно, чтобы не поранить предсердия и крупные сосуды), слегка вытягивают сердечную сорочку и рассекают ее ножницами. Затем легкими надавливаниями на брюшко лягушки выводят сердце наружу. При препарировании следят за тем, чтобы через образованное отверстие не выступали наружу печень и легкие и сердце свободно помещалось на лишенном кожи участке, не прикасаясь к наружной поверхности кожи. В течение опыта обнаженное сердце каждые 15–20 мин смачивают 0,6% -ным раствором натрия хлорида (наносят пипеткой 2–3 капли).

Испытания на травяных лягушках следует проводить, вводя растворы в лимфатические бедренные мешки (под кожу), в сердце (в полость желудочка), на водяных — в сердце (в полость желудочка) или в вену; под кожу вводят только растворы, содержащие гликозиды ландыша.

Лягушкам, относящимся к одной группе (5 шт.), вводят одинаковые дозы испытуемого раствора.

Препараты, подлежащие испытанию, предварительно разводят водой с таким расчетом, чтобы 0,3 или 0,4 мл испытуемого раствора соответствовали 1 ЛЕД. Для этого среднее количество ЕД препарата умножают на количество миллилитров, соответствующее 1 ЛЕД. Например, в 1 мл раствора коргликона 0,06% -ного для инъекций содержится в среднем 13,3 ЛЕД ($13,3 \times 0,3 = 3,99$, то есть разведение препарата 1:4).

Метод испытания при введении под кожу. Растворы вводят шприцем с тонкой иглой в бедренные лимфатические мешки лягушек. Дозы, не превышающие 0,35 мл, инъецируют в одну конечность, большие дозы (но не более 0,7 мл) — равными частями в обе конечности.

После этого наблюдают за лягушками и определяют наименьшую дозу, вызывающую систолическую остановку сердца у большинства (3–4) из 5 лягушек данной группы в течение 1 ч, если испытывают сырье и препараты наперстянки, ландыша, горицвета, или в течение 2 ч, если испытывают сырье и препараты строфанта, желтушника. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, продолжают наблюдение еще 10 мин (при длительности наблюдения 1 ч) и учитывают количество лягушек, у которых остановка сердца наступила в дополнительное время. Длительность систолической остановки сердца должна быть не менее 15 мин. Лягушек, у которых сердце начинает вновь сокращаться ранее, чем через 15 мин после остановки, в расчет не принимают.

В протоколах опытов отмечают время введения препарата и результаты опытов для каждой лягушки в отдельности. Каждое отдель-

ное испытание начинают с определения чувствительности данной партии лягушек к стандартному образцу. С этой целью нескольким группам лягушек (по 5 животных в каждой) вводят разные дозы стандартного образца: одной группе — дозу, соответствующую 1 ЛЕД (по 0,3 или 0,4 мл в зависимости от того, какой применяется стандарт), другим — на 0,05–0,1 мл больше. Находят наименьшую дозу стандартного образца, вызывающую остановку сердца у большинства (3–4 из 5) лягушек, и устанавливают таким образом чувствительность опытной партии лягушек по сравнению со стандартными лягушками. Затем в тех же условиях опыта группе из 5 лягушек той же партии вводят раствор испытуемого препарата в дозе, соответствующей найденной наименьшей дозе стандартного образца, и наблюдают за животными в течение 1 или 2 ч (в зависимости от того, какой препарат испытывают). Если в результате наблюдений будет установлено, что введенная доза недостаточна или слишком велика, ее увеличивают или уменьшают, причем разница между дозами должна быть не более 0,1 мл. Опыты проводят до тех пор, пока не будет найдена наименьшая доза испытуемого препарата, вызывающая систолическую остановку сердца у большинства (3–4 из 5) лягушек.

Далее рассчитывают содержание ЕД в 1 мл, 1 г или 1 таблетке испытуемого препарата.

Для сырья и препаратов наперстянки, ландыша, горицвета расчет проводят по формуле

$$\frac{BK}{0,3A},$$

где B — наименьшая доза в миллилитрах, установленная для раствора стандартного образца; K — число, обозначающее разведение испытуемого препарата; 0,3 — доза в миллилитрах, соответствующая 1 ЛЕД; A — наименьшая доза в миллилитрах, установленная для раствора испытуемого препарата.

Для сырья и препаратов строфанта, желтушника расчет проводят по формуле

$$\frac{BK}{0,4A}.$$

Определение биологической активности гонадотропина хорионического. Активность испытуемого препарата гонадотропина хорионического определяют биологическим методом по критерию массы добавочных половых желез путем сопоставления активности испытуемого препарата с активностью стандартного препарата гонадотропина хорионического.

Стандартный препарат представляет собой препарат гонадотропина хорионического, активность которого определена путем многократного сопоставления с активностью международного стандарта. За ЕД принимают специфическую активность массы стандартного препарата, эквивалентной по биологическому действию 1 МЕ гонадотропина хорионического. Стандартный препарат гонадотропина хорионического готовит и рассылает лаборатория Государственного контроля качества эндокринных препаратов.

Определение биологической активности гонадотропина хорионического проводят на неполовозрелых крысах-самцах массой 35–50 г. Животных распределяют на 4 группы способом случайного выбора; в каждой группе должно быть не менее 10 крыс. В опыте одновременно испытывают 2 дозы (большую и меньшую) стандартного препарата и 2 дозы испытуемого препарата. Вводят подкожно 1 раз в день 1 или 2 ЕД препарата в объеме 0,5–1 мл в течение 4 дней. Большая суммарная доза составляет 8 ЕД, меньшая — 4 ЕД на 1 крысу. На 5-й день крыс убивают, вскрывают брюшную полость и отпрепаровывают комплекс добавочных половых желез, включая семенные пузырьки, простату и простатическую часть уретры. Удаленные органы освобождают от жировой клетчатки, слегка обсушивают фильтровальной бумагой и взвешивают на торсионных весах с точностью до 1 мг.

Логарифм относительной активности испытуемого препарата (M) находят по формуле

$$M = 0,3(Y_{t2} + Y_{t1} - Y_{s2} + Y_{s1}) / (Y_{t2} - Y_{t1} + Y_{s2} - Y_{s1}),$$

где 0,3 — логарифмический интервал между дозами; Y_{t1} и Y_{t2} — средняя масса желез в группах крыс, получавших меньшую и большую дозы испытуемого препарата; Y_{s1} и Y_{s2} — средняя масса желез в группах крыс, получавших меньшую и большую дозы стандартного препарата.

Относительная активность испытуемого препарата (R) есть антилогарифм M . Для нахождения абсолютной величины активности испытуемого препарата в единицах предполагаемую активность умножают на R .

Определение проводят не менее 2 раз с каждым образцом испытуемого препарата, исходя из одной и той же его предполагаемой активности. Затем на основе данных двух или большего числа опытов находят среднюю величину M , далее, исходя из нее, среднюю величину R и среднюю абсолютную величину активности испытуемого препарата путем умножения предполагаемой активности на среднюю величину R .

Пример. В опыте по определению биологической активности препарата гонадотропина хорионического с предполагаемым содержанием 500 ЕД в 1 флаконе получены следующие величины массы добавочных половых желез в миллиграммах:

S1	S2	T1	T2
100	146	108	137
72	123	76	114
95	104	92	139
84	116	82	102
99	152	100	133
87	106	871	105
93	155	101	155
79	127	77	108
106	158	99	144
90	121	88	156
$\Sigma Y = 905,0$ $Y = 90,5$	$\Sigma Y = 1308,0$ $Y = 130,8$	$\Sigma Y = 910,0$ $Y = 91,0$	$\Sigma Y = 1293,0$ $Y = 129,3$

$$M = \frac{0,3 \times (129,3 + 91,0 - 130,8 - 90,5)}{(129,3 - 91,0 + 130,8 - 90,5)} = \frac{-0,3}{78,6} = -0,0038 \quad 1,9962.$$

R — антилогарифм $1,9962 = 0,9913$.

Содержание гонадотропина хорионического в единицах по данным этого опыта: $0,9913 \cdot 500 = 495,65$ ЕД в 1 флаконе.

Определение биологической активности антибиотиков. Биологическую активность антибиотиков определяют методом диффузии в агар (питательные среды). Метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроорганизма определенными концентрациями испытуемого препарата с угнетением роста известными концентрациями стандартного препарата антибиотика.

Биологическая активность выражается в ЕД — специфической активности, количественное выражение которой для каждого антибиотика указано в соответствующей фармакопейной статье.

Рабочими стандартами при исследовании антибиотиков служат специально изготовленные очищенные образцы препаратов, активность которых установлена по стандартным международным препаратам. Изготовление рабочих стандартов и выпуск их осуществляет Государственный контрольный институт медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича.

Рабочие стандарты антибиотиков выпускают в запаянных ампулах нейтрального стекла и хранят при температуре не выше 0°C .

Метод определения. В чашки Петри одинакового диаметра с ровным и плоским дном, установленные на горизонтальном столике, отрегулированном по ватерпасу, разливают расплавленные среды

определенного состава в один или два слоя. Для нижнего слоя используют незасеянные среды, для верхнего или одного слоя — агаровую среду предварительно засевают соответствующей тест-культурой. Если культура представляет собой суспензию вегетативных клеток, температура расплавленной для засева среды не должна превышать 48–50°C, при использовании суспензии спор — 65–70°C. После застывания засеянного агара на поверхности его с помощью трафарета или специального прибора под углом 60° друг к другу на расстоянии около 28 мм от центра чашки расставляют 6 стерильных цилиндров из нержавеющей стали или алюминия. Все цилиндры должны быть одинаковыми по массе и размеру, приблизительно 10 мм высотой и внутренним диаметром 6 мм. Вместо цилиндров в среде с помощью стерильного бора могут быть сделаны лунки диаметром 8 мм.

В цилиндры или лунки каждой чашки одновременно специальной пипеткой вносят по 0,1 мл или другой подходящий объем стандартного раствора и испытуемого раствора препарата, чередуя их друг с другом. Чашки выдерживают около 2 ч при комнатной температуре; в это время происходит диффузия антибиотика в агар.

Растворы стандартного и испытуемого препаратов готовят в соответствующих стерильных растворителях: основные растворы стандартов — из расчета 1000 ЕД в 1 мл или 1 мг в 1 мл; основные растворы испытуемых препаратов — из расчета 1 мг в 1 мл, испытуемые растворы — разведением основных растворов до нужных концентраций.

Таблетки, драже и содержимое капсул перед определением растирают в порошок. Основной раствор готовят из расчета 1 мг в 1 мл, тщательно растирая порошок. После перемешивания раствору дают отстояться или центрифугируют. Испытуемый раствор готовят разведением основного прозрачного раствора.

Чашки инкубируют при 36–38°C в течение 16–18 ч. Диаметры зон угнетения роста тест-микроба, образуемые испытуемыми концентрациями растворов стандартного и исследуемого препаратов, измеряют с возможно большей точностью при помощи фотоувеличителя или других соответствующих приборов.

Биологическую активность антибиотиков рассчитывают по стандартной кривой. Для построения стандартной кривой используют пять концентраций стандартного препарата. Одна из концентраций, по которой вносят поправки для всех других концентраций, — контрольная. Применяемые для построения кривой концентрации не должны отличаться от контрольной концентрации более чем на –40 или +50%. Для каждой концентрации, кроме контрольной, используют три чашки. В три цилиндра или лунки каждой чашки вносят

раствор контрольной концентрации, в три другие — одну из взятых концентраций стандарта. После измерения зон задержки роста для каждой концентрации выводят среднюю величину зоны из трех чашек, затем — среднюю величину зоны для контрольной концентрации из всех чашек (36 зон).

По разности между средней величиной зоны контрольной концентрации, выведенной из всех чашек, и средней величиной зоны контрольной концентрации, выведенной из трех чашек с каждой отдельной концентрацией, находят поправку к величине зоны данной концентрации. Найденную поправку прибавляют к средней величине зоны данной концентрации, если она положительная, и вычитают, если она отрицательная.

Пример. Средняя величина зоны для контрольной концентрации 1 ЕД/мл, выведенная из 36 зон, — 19,2 мм. Средняя величина зоны для той же концентрации, выведенная из трех чашек, на которых испытывался раствор с концентрацией 0,8 ЕД/мл, — 19 мм. Следовательно, величина поправки будет +0,2 мм. Средняя величина зоны для концентрации 0,8 ЕД/мл — 17,9 мм; прибавляя поправку +0,2 мм, получаем величину 18,1 мм. Таким же образом исправляют значение величины зон для всех концентраций.

По исправленным значениям величин зон взятых концентраций и средней величине зоны контрольной концентрации из всех чашек строят стандартную кривую по полулогарифмической сетке расчета активности антибиотиков, откладывая на оси абсцисс величины зон против показаний соответствующих концентраций на оси ординат. Если условия опыта остаются постоянными, то стандартной кривой можно пользоваться длительное время, проверяя время от времени угол наклона кривой по двум концентрациям на 3–5 чашках. Для определения активности препарата готовят одно разведение с концентрацией, близкой к контрольной концентрации стандарта. Для каждого испытания используют не менее трех чашек. В три цилиндра каждой чашки из лунки вносят испытуемый раствор исследуемого препарата, а в три другие — контрольную концентрацию стандартного препарата.

После инкубации замеряют зоны угнетения, образуемые контрольной концентрацией стандарта и испытуемым раствором препарата. Находят среднее значение величин зон из трех чашек. Разность между найденными средними величинами зон испытуемого раствора препарата и контрольной концентрацией прибавляют к значению величины зоны контрольной концентрации на кривой. Затем по кривой находят концентрацию, соответствующую найденной величине зон (в ЕД/мл). Умножением полученной концентрации на степень

разведения получают содержание ЕД (активность) в 1 мл основного раствора или в 1 мг препарата.

Определение на куриных эмбрионах терапевтической активности препаратов. Определение активности препаратов по отношению к кишечной палочке, сальмонеллам, патогенным грибам кандиды, спирохетам проводят на 9–10-дневных куриных эмбрионах. Препараты растворяют в изотоническом растворе или специальных растворителях. При использовании последних их также вводят без препарата группе контрольных эмбрионов. Испытуемый препарат в растворе вводят в объеме 0,2 мл в хорионаллантоисную полость или на хорионаллантоисную оболочку. Культуральную взвесь в объеме 0,1–0,2 мл инъецируют в то же отверстие за 6 ч до и через 6 ч после введения испытуемого препарата или же одновременно, в зависимости от назначения. Отверстие в эмбрионе, через которое вводят препараты и культуру микроорганизмов, парафинируют. Все манипуляции с эмбрионами осуществляют в стерильных условиях. Испытуемые дозы препаратов: 5, 10, 25, 50, 100 мг/кг массы эмбрионов; микроорганизмов — 10^6 , грибов — 10^6 , спирохет — 10^6 в 1 мл культуры.

На каждую испытуемую дозу препарата, терапевтическую, профилактическую берут 4–5 эмбрионов. Опыт воспроизводят в 2–3 повторностях.

При определении лечебного и профилактического действия предусматривается контроль: чистый; зараженный; на препарат в наивысшей дозе; на технику введения по данному методу — изотонический раствор.

Терапевтическую эффективность препаратов учитывают на 2–5-е сут. после заражения возбудителями колибактериоза и пуллороза тифа, на 3–5-е сут. после заражения возбудителем кандидамикоза и на 3–5-е сут. после заражения спирохетами. Эмбрионов, погибших через 24 ч, не учитывают.

Оценку эффективности проводят по определению коэффициента терапевтической эффективности (КТЭ) по формуле

$$E = a100/b - A100/B,$$

где E — коэффициент терапевтической эффективности; a — число выживших эмбрионов в опыте; b — число эмбрионов в подопытной группе; A — число выживших эмбрионов в контроле; B — число эмбрионов в контроле.

При учете антиспирохетозного действия препаратов путем микроскопии мазков во внимание принимают только выявление или отсутствие спирохет в крови эмбрионов.

За исключением особых случаев, КТЭ препарата должен быть не ниже 55%. Если это достигается при дозе 10 мг/кг эмбриона, препарат следует считать высокоэффективным; при дозе 25 мг/кг — достаточно эффективным и при дозе 50 мг/кг — эффективным.

Выяснено, что для многих антимикробных и антиспирохетозных препаратов доза 10 мг/кг эмбриона приблизительно соответствует по эффективности ингаляционной дозе 250–300 мг/м³ и доза 50 мг/кг — ингаляционной дозе 500–700 мг/м³.

4.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Определение токсического действия препарата преследует основную цель — выявление побочных нежелательных эффектов и исключение отдаленного действия на животных и человека. При этом ставят следующие задачи: определить переносимые и токсические дозы фармакологического вещества; выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологическому средству органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость вызываемых повреждений; изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения препарата; выяснить длительность циркуляции фармакологического вещества в организме животных.

Новое средство изучают в сравнении с фармакологическим стандартом или с оригинальным фармакологическим средством на лабораторных животных не менее трех видов, определенного возраста и массы. Токсикологические исследования препаратов проводят в следующей последовательности:

- изучение острой токсичности препаратов; изучение хронической токсичности препаратов; исследование кумулятивных свойств;
- выявление отдаленных действий препаратов эмбриотоксического, тератогенного, мутагенного и бластогенного действия веществ;
- изучение токсичности препаратов для сельскохозяйственных животных;
- установление сроков выделения остатков препарата из организма, а также с молоком и яйцами;
- исследование детоксикации препарата в молоке, мясе, яйцах при хранении, технологической или кулинарной обработке.

Изучение острой токсичности препаратов. Острая токсичность — вредное действие препарата, проявляющееся после однократного применения или повторного введения через короткие (не более 6 ч)

интервалы в течение суток. Основные параметры острой токсичности препаратов вычисляют при помощи любых статистических методов: Кербера (1931), Першина (1939) и др., позволяющих провести сравнительную оценку полученных данных. Токсичность изучают при нескольких путях введения, причем необходимо использовать тот путь, при котором была показана терапевтическая активность рекомендуемого средства.

Дозы препарата для опытов берут так, чтобы низшая из них не вызывала гибели животных (МПД), высшая вызывала 100%-ную гибель (LD_{100}) и между ними укладывалось не менее четырех промежуточных доз, вызывающих гибель больше или меньше 50% подопытных, и находят LD_{50} .

Расчет LD_{50} производят по методу Кербера:

$$LD_{50} = D_m - \Sigma Z_d M,$$

где D_m — доза, вызывающая гибель всех животных; Z — половина суммы числа животных, погибших от двух последующих доз; d — разница в величине двух последующих доз; M — количество животных на каждую дозу; Σ — сумма.

Максимально переносимую дозу определяют непосредственно на животных данного вида. Параметры острой токсичности, установленные в опытах на мышах, служат основанием для подбора доз в опытах на животных других видов. При этом надо учитывать, что золотистые хомяки могут проявлять непредсказуемо высокую чувствительность к некоторым соединениям.

При введении препарата в желудок грызунам 2–3 ч не дают корм, кошкам пропускают утреннее кормление. Не растворимые в воде препараты вводят в виде суспензии в 1%-ном крахмальном клейстере или с применением поверхностно-активных веществ, например твина-80. Вводимый объем не должен превышать 1 мл на 20 г массы тела мыши и 2 мл на 100 г массы тела крысы. Корм животным дают через 3 ч после введения препарата. Отказ от корма — первый, иногда единственный признак интоксикации.

Регистрируют характер токсического действия с полным и подробным описанием картины отравления. Обращают внимание на поведение, двигательную активность животного, регистрируют дыхание, частоту пульса, температуру тела, наблюдают за появлением саливации, рвоты, судорог, характером стула. Эти данные могут быть в дальнейшем дополнены результатами макро- и микроскопического исследования внутренних органов. Учитывают скорость развития интоксикации и обратимости токсического действия, сроки гибели животных.

Коэффициент видовой чувствительности (по И. П. Улановой, 1970)

Степень проявления	Коэффициент видовой чувствительности	Баллы
Невыраженная	3	1
Умеренная	3–9	2–3
Выраженная	9 и более	4 и более

Определение средних смертельных доз на негрызунах и грызунах позволяет рассчитать коэффициент видовой чувствительности, что, в свою очередь, дает возможность предвидеть опасность токсического действия тестируемого препарата для человека.

Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) определяют по соотношению средних смертельных доз — наибольшей и наименьшей у лабораторных животных разных видов (табл. 6).

В случае если у исследуемого препарата из-за низкой токсичности не удастся установить среднюю смертельную дозу для животных разных видов, то КВЧ определяют по соотношению максимально не-летальных доз — наибольшей и наименьшей.

Пример. В острых опытах было установлено, что ЛД₅₀ препарата X у крыс составила 8,2 г/кг, а у кошек — 0,5 г/кг, следовательно, $KBC = 8,2 : 0,5 = 16,4$.

Далее по таблице находим, что выявленный КВЧ оценивается как выраженная видовая чувствительность, в нашем примере — кошек по отношению к крысам.

Согласно принятой классификации токсичности препаратов (Л. И. Медведь, 1964) по степени токсичности они делятся на 4 класса (при однократном введении препарата через рот):

- 1-й класс (сильнодействующие) — ЛД₅₀ до 50 мг/кг;
- 2-й класс (высокотоксичные) — ЛД₅₀ от 50 до 200 мг/кг;
- 3-й класс (среднетоксичные) — ЛД₅₀ от 200 до 1000 мг/кг;
- 4-й класс (малотоксичные) — ЛД₅₀ свыше 1000 мг/кг.

Исследуемый препарат вводят в желудок в растворе или с кормом.

В виде растворов вводят растворимые в воде или масле препараты. Нерастворимые вещества вводят в форме эмульсий или суспензий. Животным контрольной группы вводят в соответствующих количествах растворители, эмульсию, содержащую только эмульгатор. Исследуемые препараты вводят в желудок натошак белым мышам, крысам, морским свинкам при помощи шприца с металлическим зондом, кроликам при помощи резинового зонда. Объем жидкости, вводимой в желудок, в зависимости от массы животных должен составлять

максимально для мышей — 0,5–1 мл, для крыс — 3–5, для морских свинок — 10 и кроликов — 30 мл.

При даче препарата с кормом следят, чтобы вся порция корма, содержащая препарат, была съедена. Поить и кормить животных после введения препарата в желудок нужно не ранее чем через 3–4 ч.

Учитывают следующие показатели: внешний вид и поведение животных, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, отношение к корму, подвижность, ритм и частоту дыхания, время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть, обратимость, сроки гибели животных или их выздоровления. Учет ведут в течение 2–3 недель.

Для характеристики токсичности лекарственных средств устанавливают также пороговую дозу вещества — минимальная доза, при введении которой в организме возникает небольшой, но статистически достоверный сдвиг какого-либо чувствительного интегрального или специфического показателя.

Определение местного раздражающего действия. Местное действие вещества при нанесении на кожу, учитывая его концентрацию, исследуют на морских свинках и кроликах. О наличии у препаратов раздражающих свойств судят по появлению на месте аппликации гиперемии, отека, утолщения кожной складки и расчесов. Признаки поверхностного дерматита без образования корок и трещин свидетельствуют о слабом местном действии. Появление отека, эритемы, трещин, корок, выпадение волос, пигментация указывают на выраженный дерматит. Геморрагические корки, после отторжения которых остаются глубокие язвы и трещины, резкий отек и гиперемия характерны для препаратов, обладающих сильным местным действием.

Исследуют влияние препаратов:

- применяемых внутрь — на слизистую желудочно-кишечного тракта;
- применяемых ингаляционно — на слизистую оболочку полости рта, носа, носоглотки, дыхательных путей; препаратов, вводимых под кожу и внутримышечно, — на ткани при инъекции;
- вводимых в вену — на стенку вены и подкожную клетчатку (кроме того, исследуется влияние на свертываемость крови и отсутствие гемолитического действия);
- вводимых в конъюнктивальный мешок — на ткани глаза после однократного и многократного введения; при наличии раздражающего действия — с гистологическим исследованием тканей глаза;
- вводимых ректально или в вагину — на слизистые оболочки прямой кишки или влагалища.

Изучение токсичности при ингаляционном воздействии. Определяют возможность отравления препаратами через дыхательные пути. В специальных герметичных камерах изучают их токсичность в парообразной, пылевидной или капельно-жидкой форме. Для подачи воздуха с препаратом в паровых камерах используют компрессор, в пылевых — пылеподатчик, в аэрозольных — форсунки для распыления жидкости.

Острую ингаляционную токсичность с целью установления носительской токсичности препарата, характера действия и специфического эффекта, выявления различий в видовой чувствительности животных изучают при воздействии разовой дозы в период экспозиции.

Основные параметры: LD_{50} и $Lim(ac)$ — порог вредного однократного (острого) действия аэрозолей и минимальная концентрация, вызывающая достоверные структурно-функциональные изменения в органах контакта или органах-мишенях, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, и возможные неблагоприятные эффекты в показателях гомеостаза.

Подострую ингаляционную токсичность изучают с целью $Lim(cb)$ — порога хронического воздействия, то есть минимальной концентрации, вызывающей достоверные изменения структурно-функциональных, гематологических, биохимических и токсико-кинетиических показателей при многократном, близком к токсическому поступлению, а также для определения уровня недействующей дозы.

Ориентиром для выбора доз служат показатели острой токсичности, информация о свойствах препарата. Как минимум используют три уровня концентраций.

При 1–3-кратном применении препарата в практике его воздействие в эксперименте должно быть не менее 10 сут., при 10–15-кратном — 30 сут.

В опытах используют молодых, но половозрелых животных: белых мышей массой 18–24 г, белых крыс массой 125–200 г, кроликов массой 2–3 кг. Группы сельскохозяйственных животных формируют с учетом возраста. Подопытные группы из мелких лабораторных животных должны состоять из 6–12 особей, а в группах из телят, поросят и других число животных может быть уменьшено до 2–3 особей. Статистически достоверные группы контрольных животных подвергают воздействию аэрозолей растворителя или инертного вещества. Экспозиция для сельскохозяйственных животных, крыс — 4 ч, для белых мышей — 2 ч. Температура воздуха 15–20°C.

Показатели, характеризующие ответные реакции животных на воздействие аэрозолей, определяют с учетом их развития во времени: в период воздействия, через 1 ч, 1, 3, 7, 144 сут.

Изучают изменение частоты дыхания, состояние конъюнктивы, поведение, реакции, поедаемость кормов, изменение массы тела, токсикологические эффекты и смертность, гематологические и биохимические показатели сыворотки крови, а также гистологические и гистохимические показатели. Безопасный уровень воздействия (БУВ) определяют с учетом коэффициента запаса (отношение $Lim(cb)$ к БУВ). Он должен быть не менее 3, а при выраженной материальной кумуляции, значительных различиях видовой чувствительности, выраженном кожном воздействии может быть увеличен. Экспозицию сокращают до 30 мин, воздействие — многократное.

Изучение аллергенных свойств препаратов. Испытания проводят на морских свинках массой 250–300 г, лучше альбиносах, или на кроликах массой 2–3 кг. Количество животных в опытных и контрольных группах — не менее 10.

Аллергенные свойства препарата изучают после установления параметров токсичности препарата при однократном введении.

Метод эпикутанных аппликаций. Опыт проводят на молодых лабораторных животных 2–3 видов. Перед опытом оценивают первично-раздражающее действие препарата путем однократных кожных аппликаций в нативном виде и разведениях 1:10, 1:50, 1:100 и т. д. Определяют концентрацию, которая не вызывает реакции кожи животного.

Животных сенсибилизируют путем многократных (5–30) аппликаций вещества на один и тот же участок кожи в концентрации, установленной в предварительном опыте. В случае развития выраженного дерматоза аппликации прекращают.

На спине животных предварительно выстригают волосы на участке размером 1,5×2 или 2×3 см. Кроликам аппликации делают в направлении от шеи к хвосту, морским свинкам — от задней трети спины к голове. Препарат применяют в виде водного, спиртового, на ацетоне раствора, а также эмульсии или мази. На поверхность кожи наносят 0,1 мл раствора препарата, выдерживают 4 ч и удаляют. Через 14–21 день после последней аппликации на кожу свежевостриженного участка спины наносят разрешающую дозу изучаемого препарата в той же концентрации и в нескольких разведениях (титры сенсибилизации). Через 12–24 ч на месте аппликации возникает аллергическая реакция разной интенсивности: эритема, инфильтрация, изъязвление, некроз ткани.

По силе аллергенного действия различают:

- сильный аллерген, который дает не менее 80% случаев аллергических реакций с быстрым развитием и выраженным проявлением всех клинико-морфологических признаков аллергии;
- средней силы аллерген, если положительная аллергическая реакция отмечается у 50–80% животных и вызывает большинство клинико-морфологических признаков;
- слабый аллерген, если положительная аллергическая реакция наблюдается менее чем у 50% животных и клинико-морфологические признаки аллергии выражены слабо и не полностью.

Если вещество будет отнесено к сильным аллергенам, то следует сделать вывод о нецелесообразности его внедрения в ветеринарную практику.

Метод оценки на куриных эмбрионах. Предназначен для предварительной оценки острой токсичности ветпрепаратов. Для этих целей используют 7-дневные эмбрионы кур. Все манипуляции по введению фармакологических веществ в эмбрионы кур выполняют в условиях, исключающих их бактериальное загрязнение. Из всех растворов исследуемых соединений делают посевы в среду с мясопептонным бульоном (МПБ) и мясопептонным агаром (МПА) с последующим бактериологическим контролем через 24–72 ч содержания посевов в термостате.

Перед введением изучаемых веществ производят овоскопию эмбрионов и обводят карандашом на скорлупе границу воздушного пространства, а также обозначают место нахождения зародыша. Перед введением препарата боковую поверхность и тупой конец яйца протирают сначала 5%-ным спиртовым раствором йода, а затем спиртом. В этих местах специально заточенным в виде копы скальпелем делают по одному проникающему в воздушную камеру отверстие. Оно необходимо для того, чтобы введенное в желточный мешок вещество не вытекало обратно. При горизонтальном положении яйца через отверстие в боковой поверхности на глубину 2–3 см вводят иглу и при помощи однограммового шприца (с делениями по 0,01 мл) инъецируют 0,1–0,2 мл испытуемого вещества. После этого отверстие в скорлупе заливают стерильным расплавленным парафином.

Испытуемый препарат вводят в желточный мешок в различных дозах (5–7), используя 8–10 эмбрионов на каждую дозу. Параллельно с этим равному количеству подопытных эмбрионов в желточный мешок вводят растворитель в объеме 0,1–0,2 мл. Эмбрионы инкубируют 14 дней по общепринятому режиму инкубации куриных яиц. Ежедневно путем овоскопирования учитывают гибель эмбрионов,

определяют причину гибели путем патологоанатомического вскрытия и микроскопического исследования.

При оценке токсичности препарата определяют дозу: максимальную переносимую, абсолютно смертельную и вызывающую гибель 50% подопытных эмбрионов. Токсичность препаратов для эмбрионов рекомендуется оценивать по ЛД₅₀. При ЛД₅₀ до 50 мг/кг препарат считается сильнодействующим, до 20 мг/кг — высокотоксичным, до 100 мг/кг — среднетоксичным и выше 100 мг/кг — малотоксичным.

Изучение хронической токсичности препаратов. Цель хронических токсикологических исследований — выявление степени повреждающего действия препарата при его длительном введении, на наиболее чувствительные органы и системы организма, а также изучение степени обратимости вызываемых повреждений.

Продолжительность введения фармакологического вещества лабораторным животным при изучении хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности его применения для лечения или профилактики заболеваний животных (табл. 7).

Хроническую токсичность изучают на животных не менее чем двух видов (крысы, кролики). При изучении хронической токсичности антибактериальных средств использовать морских свинок нежелательно, так как они чувствительны к этой группе препаратов, что связано с подавлением кишечной флоры.

Исследуемые препараты вводят в организм ежедневно. Пути введения, методы отбора проб такие же, как и в остром опыте. Хроническую токсичность препарата изучают не менее чем в трех дозах, при этом руководствуются результатами, полученными при исследовании его острой токсичности. На каждую дозу концентрации препарата берут: мышей — 10, крыс — 10, кроликов — 3–6. Самок и самцов содержат отдельно.

Т а б л и ц а 7

Продолжительность введения фармакологического вещества сельскохозяйственным и лабораторным животным

Длительность применения препарата для сельскохозяйственных животных	Срок введения препарата лабораторным животным
Однократное	3 дня
1–6 дней	10 дней
7–14 дней	1 мес.
15–30 дней	2–4 мес.
1–6 мес.	6–12 мес.
Более 6 мес.	12–18 мес.

При пероральном введении препарат смешивают с водой или разводят в соответствующих растворителях. Животным контрольной группы дают растворитель в тех же дозах и таким же способом, как и в опыте.

В течение всего опыта животные находятся под наблюдением. При этом учитывают потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение, весовые показатели, местное раздражающее действие, гематологические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитарную формулу, гематокрит, скорость свертывания крови). Исследуют функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем (ритм сокращения сердца, ритм и глубину дыхательных движений), печени (гексеналовый сон, бромсульфаленовую пробу, общий белок, белковые фракции сыворотки крови, активность щелочной фосфатазы, липазы и др.). Методы исследования для оценки функционального состояния органов и систем организма должны быть современными и достаточно чувствительными, чтобы обеспечить регистрацию признаков возможного повреждающего действия изучаемого препарата.

Всех животных, погибших в течение опыта, вскрывают, чтобы установить характер повреждающего действия испытуемого фармакологического средства. Кроме того, часть животных из каждой группы убивают для патоморфологических исследований. Определяют массу органов и проводят их гистологическое исследование.

При оценке изменений, наблюдаемых у животных в хроническом опыте, необходимо исключить возможность влияния всех побочных факторов, не связанных с приемом препарата (заболевания животных, кормление, содержание и т. д.). Полученные результаты обязательно статистически обрабатывают.

Исследование кумулятивных свойств. При многократном поступлении через малые интервалы времени вещество может или накапливаться в организме (материальная кумуляция — кумуляция вещества), или вызывать суммирование эффекта, то есть суммирование изменений, связанных с длительным действием яда (функциональная кумуляция).

Индекс кумуляции препарата — это отношение LD_{50} при однократном введении к LD_{50} при n -кратном введении. Определять коэффициент кумуляции можно различными методами, основанными на учете гибели животных при повторном введении фармакологических средств, в частности, используя тест субхронической токсичности (Лим с сотр., 1961). В этом случае наблюдают за животными в течение

26±4 дня. Препараты в дозе, составляющей 0,1 ранее установленной однократной ЛД₅₀, вводят перорально животным опытной группы первые 4 дня. Затем каждые последующие 4 дня дозу препаратов повышают в 1,5 раза. Таким образом, к концу опыта в зависимости от препарата вводимая доза достигает 0,34–1,12 ЛД₅₀.

В течение опыта наблюдают за животными, учитывая: состояние (возбуждение, угнетение); характер и степень активности и координацию движений; реакцию животного на ориентировочные, тактильные и болевые раздражения; наличие тремора, судорог, парезов, параличей, выделений из глаз, носа, мочевыводящих путей; изменение цвета кожных покровов, массы тела, аппетита; состояние сердечно-сосудистой системы, дыхания, желудочно-кишечного тракта, температуры тела. Определяют активность холинэстеразы, периферический состав крови, ставят пробы, характеризующие функциональное состояние печени, почек, других органов.

Оценивают результаты исследования по отношению к средним эффективным дозам (ЕД₅₀, ЛД₅₀) острого, подострого действия.

Коэффициент кумуляции определяют по формуле Ю. С. Кагана, В. В. Станкевича (1964):

$$K = \frac{ЛД_{50_n} (ЕД_{50_n})}{ЛД_{50_1} (ЕД_{50_1})},$$

где K — коэффициент кумуляции; ЛД_{50₁}, ЛД_{50_n} — средние летальные дозы при однократном и n -кратном введениях; ЕД_{50₁}, ЕД_{50_n} — дозы, вызывающие определенный эффект при однократном и n -кратном введениях.

Если коэффициент кумуляции оказывается больше 1, то это говорит об отсутствии кумулятивных свойств исследуемого препарата.

Если препарат обладает выраженными кумулятивными свойствами, то выясняют процессы накопления, распределения, пути и скорость выделения из организма самого препарата и его метаболитов. С этой целью 50–60 крысам одновременно в желудок вводят максимально переносимую дозу вещества. Животных убивают через 24 и 48 ч, 5, 10, 15 и 20 дней после введения препарата. Сроки убоя должны совпадать с периодами возникновения интоксикации, максимальным проявлением ее и моментом исчезновения симптомов отравления. В каждый срок убивают по 5–6 животных.

Препарат определяют в крови, моче, желчи, кале, внутренних органах, головном мозге, мышцах, жировой клетчатке, железах внутренней секреции.

Выявление отдаленных действий препаратов. Оценка эмбриотоксической и тератогенной активности препаратов на эмбрионах кур. Метод предназначен для предварительной оценки эмбриотоксического и тератогенного действия препаратов. Исследования проводят на 7-дневных эмбрионах кур. Препараты вводят в разных дозах (не менее трех доз: $1/2$, $1/10$ и $1/100$ ЛД₅₀ для эмбрионов, установленных ранее при изучении острой токсичности); можно исследовать и другие промежуточные дозы в зависимости от токсичности препарата и других обстоятельств эксперимента.

Инъектируют препараты в желточный мешок по методике, описанной при исследовании острой токсичности препаратов на эмбрионах кур. На каждую дозу препарата берут 30 эмбрионов. Эмбрион после введения исследуемых веществ подвергают инкубации по общепринятому режиму. Ежедневно проводят овоскопирование эмбрионов, что позволяет определить их жизнеспособность. Погибшие эмбрионы удаляют. На 19-е сутки инкубации от каждой группы отбирают по 20 яиц и убивают эмбрионы, помещая яйца на 30 мин в морозильную камеру холодильника. Эмбрионы извлекают, осматривают и взвешивают. Для изучения степени их развития определяют длину конечностей и краниокаудальный размер. Затем плоды переносят в чашки Петри с физиологическим раствором и осматривают под стереоскопическим микроскопом МБС-9 или другим. Исследуют состояние глаз, клюва, черепа, конечностей, позвоночника и т. д. После внешнего осмотра половину эмбрионов фиксируют в жидкости Буэна (перенасыщенный раствор пикриновой кислоты — 15 частей, 40% -ный формалин — 3 части, ледяная уксусная кислота — 1 часть) для последующего изучения состояния внутренних органов, другую половину — в 96% -ном спирте для изучения скелета. Внутренние органы исследуют по методу Вильсона (Wilson, 1965), модифицированному в отделе эмбриологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (Дыбан с соавт., 1966). Декальцинируют ткани эмбрионов в жидкости Буэна, выдерживая эмбрионы 7–12 сут. в этой жидкости. После чего на корковом столике острым скальпелем делают сегментарные срезы: 1 — носовые пазухи; 2 — большие полушария; 3 — мозжечок, продолговатый мозг; 4 — трахея, пищевод, сосуды; 5 — сердце, легкие; 6 — кишечник, печень; 7 — почки.

Скелет изучают по методу Даусона (Dawson, 1926), модифицированному в отделе эмбриологии Института экспериментальной медицины АМН СССР. Для этого вскрывают брюшную полость эмбрионов, извлекают внутренние органы, взвешивают их. Эмбрионы фиксируют в 96% -ном спирте не менее 7 дней, периодически (5–6 раз)

меняют при этом спирт, затем их погружают в 1%-ный раствор едкого калия (КОН) для просветления мягких тканей. Время нахождения в этом растворе определяют эмпирически: когда будут видны закладки костей, эмбрионы вынимают из щелочи и промывают водопроводной водой. Затем переносят их в раствор А (150 мл глицерина, 800 мл дистиллированной воды и 10 г КОН), к которому перед употреблением добавляют раствор Б (1%-ный раствор красного ализарина) до появления светло-фиолетового цвета.

Обычно через 3–5 сут окостеневшие участки скелета окрашивают в интенсивный красно-фиолетовый цвет. Для окончательного просветления эмбрионы переносят в чистый раствор А на 15–17 дней. Затем, чтобы предупредить загнивание, производят медленную проводку их через смеси спирта, глицерина и воды в разных пропорциях (1:2:7, 2:2:6, 4:4:2 соответственно), равные части спирта и глицерина, чистый глицерин, к которому добавляют 1–2 капли формалина. Эмбрионы с окрашенным скелетом изучают под стереоскопическим микроскопом МБС-9 или другим, при помощи окуляр-микрометра определяют длину закладок окостенения, подсчитывают количество ребер и позвонков.

Чтобы выявить действие исследуемых соединений на потомство, инкубацию проводят до момента выведения цыплят. Для этого оставляют по 10–12 эмбрионов от каждой группы. Вылупившихся цыплят взвешивают к концу первых суток и в дальнейшем наблюдают за ними в течение 2 мес. Периодически отмечают динамику движения массы цыплят, процент отхода молодняка в каждой группе.

Все полученные данные обрабатывают методом вариационной статистики.

Тестирование тератогенной и эмбриотоксической активности препаратов на лабораторных животных. Тератогенную и эмбриотоксическую активность изучают на крысах, мышах и кроликах (Методические рекомендации, 1972). Тестирование проводят в следующей последовательности: вначале испытывают препараты на крысах, затем — на мышах и на последнем этапе — на кроликах. Если на крысах выявились тератогенные свойства, дополнительные исследования на беременных мышах и кроликах не целесообразны. Вместе с тем, если препарат предназначен для беременных животных и на крысах не выявил ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия, необходимо дополнительно тестировать препарат на беременных мышах. При отрицательных результатах отдаленное действие препарата изучают на кроликах.

Тератогенная активность, обнаруженная при испытании на одном из названных видов животных, служит серьезным предостережением против назначения данного препарата.

Тестирование проводят только на совершенно здоровых половозрелых животных, которые должны содержаться в оптимальных условиях, предусмотренных для содержания подопытных животных. Скученное содержание, неполноценное кормление, плохой уход, а особенно скрытые латентные инфекции не только повышают уровень спонтанных уродств и эмбриональной смертности, но и резко искажают результаты тератогенного эксперимента, делают невозможным использование полученных данных для оценки фармакологических препаратов.

Тестирование можно проводить и на нелинейных животных, но лучше использовать инбредных или гибриды, полученные при скрещивании инбредных линий. Самок нужно содержать отдельно от самцов и точно регистрировать время спаривания.

В опытах на крысах и мышах нужно подсаживать самок вечером и исследовать мазок из их влагалища утром следующего дня. День обнаружения спермиев в мазке у крыс (или влагалищной пробки у мышей) учитывают как первый день беременности.

Дозы препаратов. Необходимо испытать три дозы препарата: токсическую (но нелетальную) для самок, терапевтическую (фармакологически активную для животных данного вида) и среднюю между токсической для самок и терапевтической.

В первой серии опытов испытывают токсическую дозу для самок. Если эта доза не вызывает уродства и гибели эмбрионов, дальнейшее тестирование нецелесообразно. При проявлении повреждающего действия на эмбриогенез необходимо тестирование продолжить, то есть испытать соединение в те сроки развития, когда чувствительность эмбрионов к данному препарату наиболее высокая, в терапевтической и средней между токсической для самок и терапевтической дозах.

Если препарат проявляет эмбриотоксический и тератогенный эффект, определяют дозу, которая в сроки наибольшей чувствительности вызывает гибель 50% эмбрионов (LD_{50} для эмбрионов). Далее рекомендуется найти дозу, которая вызывает уродства у 50% эмбрионов (TD_{50}). Наконец, следует определить дозу, которая действует минимально (но статистически достоверно) повреждающе на развитие эмбрионов.

Сроки беременности при тестировании разных доз. Нельзя испытывать фармакологические препараты только во время так называемых критических периодов эмбриогенеза, так как в разные периоды развития эмбрионы не одинаково чувствительны к различным химическим веществам. Поэтому необходимо тестировать препарат на каждый день беременности. Рекомендуется предварительно определять

дозу, которую нужно будет испытывать на протяжении всей беременности. В таком предварительном опыте четырем группам беременных крыс однократно вводят препарат на 8, 9 и 11-й день беременности, но в дозе, не летальной для самок. Если эта доза вызывает гибель всех эмбрионов, то для основного опыта подбирают более низкую токсическую для самок дозу.

В основном опыте эту токсическую дозу испытывают с 1-го по 17-й день беременности. В таком опыте должно быть 17 групп крыс, каждой из которых в один из дней беременности однократно вводят препарат. Сопоставляя результаты, полученные в каждой группе, устанавливают сроки беременности, когда повреждающее действие тестируемого препарата на эмбрионы выражено в максимальной степени. Затем в наиболее чувствительные к данному препарату сроки беременности испытывают терапевтическую и среднюю между токсической и терапевтической дозу.

Так как в ветеринарии многие препараты (антикокцидийные, биостимуляторы и др.) применяют многократно, то тестирование эмбриотоксического и тератогенного действия их целесообразно проводить на протяжении всей беременности в максимально терапевтической дозе или в дозе, превышающей ее в 2–3 раза.

Введение тестируемого препарата. В первую очередь испытывают метод введения, рекомендованный для клинического применения тестируемого препарата. Однако эмбриотоксическая и тератогенная активность может зависеть от способа введения препарата, поэтому желательно сравнивать действие на эмбриогенез парентерального и перорального применения тестируемого фармакологического вещества.

Перорально препарат вводят через желудочный зонд, так как применение с кормом, во-первых, не позволяет точно судить о количестве вещества, поступившего в организм самки, во-вторых, может приводить к тому, что животные будут отказываться от корма или съесть его меньше, что, в свою очередь, влияет на эмбриогенез.

Препарат вводят животным в том виде, в котором изучали их терапевтическую активность. Если для растворения применяли специальные растворители или добавки, то отдельно изучают их тератогенное и эмбриотоксическое действие.

Количество животных. Результаты опытов на большой группе животных, получавших препарат только в отдельные сроки беременности, не могут служить основанием для суждения о тератогенной или эмбриотоксической активности фармакологического вещества. Количество животных, необходимое для выполнения намеченной

программы тестирования, следует рассчитывать исходя из того, что для проверки одной дозы препарата в каждый из дней беременности необходимо не менее 12 беременных крыс. Следовательно, для выявления наиболее чувствительных к тестируемому препарату сроков в опыте необходимо иметь 17 групп, каждая из которых должна состоять не менее чем из 12 беременных крыс. Столько же беременных крыс должно быть в каждой группе при испытании соединения в чувствительные сроки эмбриогенеза в терапевтической и средней между терапевтической и токсической для самок дозах. Это же правило относится к опытам, в которых испытывают разные способы введения фармакологического препарата, а также к контрольным группам животных, получающих при беременности растворитель.

Учет результатов тестирования. Достоверность тестирования во многом зависит от того, в какие сроки беременности исследовали действие фармакологического препарата. Рекомендуется учитывать последствия действия тестируемого препарата незадолго до рождения (то есть у крыс — на 20–21-й день беременности, у мышей — на 19–20-й день, у кроликов — на 26–28-й). В эти сроки подсчитывают показатели эмбриональной смертности, описывают частоту и типы уродств и выводят показатели тератогенной активности.

Токсическое действие препарата в самые поздние сроки беременности может привести к гибели плодов во время родов или вскоре после рождения. Поэтому, если испытывают препарат, рекомендованный для применения в самом конце беременности или во время родов, помимо описанной ранее стандартной схемы тестирования, отбирают несколько животных и на протяжении нескольких дней до ожидаемых родов вводят им этот препарат в терапевтической дозе. У этих животных регистрируют время и характер течения родов, число мертвых, живых и уродливых новорожденных. Затем нужно проследить за выживаемостью новорожденных на протяжении двух недель.

Во время опытов учитывают то, что крысы могут поедать новорожденных, особенно уродливые или мертвые плоды. Поэтому нужно предотвратить это, например использовать специальные клетки и т. п. Кроме того, нельзя забывать, что часть новорожденных может погибнуть и в тех случаях, когда самки во время беременности не подвергались никаким воздействиям. Следовательно, нужно располагать одинаковым количеством контрольных и подопытных животных для того, чтобы ошибочно не принять спонтанную гибель новорожденных за показатель токсического действия препарата в конце беременности.

Критерии повреждающего действия фармакологических веществ на эмбриональное развитие. Критериями повреждающего действия

фармакологических агентов во время беременности являются гибель эмбрионов и аномалии развития плодов (уродства), характеризующие тератогенный эффект.

Для суждения об эмбриотоксической активности подсчитывают количество желтых тел в яичниках, число мест имплантаций, а также количество мест резорбций, живых и мертвых плодов. Для вычисления показателя предимплантационной смертности находят разность между количеством желтых тел и количеством мест имплантаций и определяют, какую долю в процентах составит эта цифра от числа желтых тел. Для выведения показателя постимплантационной смертности вычисляют разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов и определяют, какую долю в процентах составит эта цифра от числа имплантаций. Показателем общей эмбриональной смертности служит разность между числом желтых тел беременности и количеством живых плодов, выраженная в процентах от числа желтых тел беременности.

Методы выявления уродств (тератогенный эффект). Рекомендуется умерщвлять подопытных животных в конце беременности. Плоды взвешивают, измеряют их длину, определяют пол. Затем плоды переносят в чашку Петри с физиологическим раствором и исследуют под бинокулярной лупой (МБС-1, МБС-2 или МБС-9). Внешний осмотр позволяет выявить аномалии глаз (анопthalmия, микроphthalmия), мозга (экзенцефалия, мозговые грыжи, краниорахизис), лицевого черепа (заячья губа, волчья пасть), конечностей, пальцев, позвоночника, хвоста, передней брюшной стенки. Для полного выявления тератогенного действия тестируемого препарата необходимо не только осмотреть плоды под бинокулярной лупой, но и исследовать при помощи комплексного микроанатомического метода (на серии разрезов, сделанных от руки бритвой, и на тотальных препаратах, окрашенных ализаринном). Для этого после внешнего осмотра и регистрации всех обнаруженных аномалий развития разделяют плоды на две равные группы: одну из них фиксируют жидкостью Буэна и используют для изучения состояния внутренних органов, другую — фиксируют в 96%-ном спирте и используют для изучения развития скелета.

Показателем тератогенной активности служит число плодов с уродствами в процентах по отношению к общему количеству живых плодов. Учитывают все уродства, обнаруженные не только при макроскопическом осмотре плодов, но и при изучении развития внутренних органов и костной системы.

Исследование внутренних органов плода. Проводят на плодах, которые фиксировались жидкостью Буэна не менее 1–2 недель. Укреп-

ляют плод на корковом столике и безопасной бритвой параллельно нижней челюсти отделяют голову от туловища. Первый разрез головы проводят перпендикулярно нижней челюсти непосредственно за зибрисами. На этом разрезе видно состояние нижней челюсти, переднего отдела твердого нёба и носовой полости. Второй разрез делают через середину глазных яблок и охватывают обонятельные луковицы. На третьем разрезе изучают состояние головного мозга (коры больших полушарий, боковых и трех-четырех желудочков). Четвертый разрез проходит за ушными раковинами. На нем изучают состояние четвертого мозгового желудочка. Пятый разрез идет через гортань, пищевод, спинной мозг, сосуды и слюнные железы. На шестом, проходящем параллельно предыдущему, видны пищевод, трахея, спинной мозг, крупные сосуды. Седьмой разрез делают через органы грудной полости непосредственно за передними конечностями. На этом разрезе видны сердце, легкие, бронхи, пищевод, спинной мозг. Восьмой разрез проводят по середине между седьмым разрезом и пупочным кольцом через печень. Печень после осмотра осторожно удаляют пинцетом и исследуют состояние диафрагмы. Девятый разрез проходит ниже пупочного кольца. На этом разрезе видны печень, желудок, кишечник, поджелудочная железа. Осторожно удалив петли кишечника и печень, можно наблюдать органы таза: почки, мочеточники, мочевой пузырь, прямую кишку, внутренние половые органы. Необходимо обратить особое внимание на состояние лоханок почек (возможность гидронефроза), матки с яичниками или тестикулов с придатками. Некоторые фармакологические вещества вызывают преимущественно аномалии развития этих органов.

Если при осмотре под лупой на том или ином разрезе обнаруживают аномалии внутренних органов, эту часть плода проводят по спиртам, заключают в парафин и исследуют на серии гистологических срезов.

Для изучения скелета крыс используют метод Даусона (Dawson, 1926), описанный в разделе исследований по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия препаратов на эмбрионах кур. Кроме того, при изучении токсичности препаратов ГФ дополнительно предусматривает ускоренное испытание на токсичность, пирогенность и стерильность.

Испытание на токсичность. Проводят на здоровых белых мышах обоего пола массой 19–21 г, которые ранее не подвергались никаким испытаниям. За 24 ч до испытания и во время его животные должны находиться в помещении с постоянной температурой. За 2 ч до взвешивания и отбора животных для испытаний у них отбирают корм и воду.

Каждую серию препарата испытывают на пяти мышах. (Растворитель, концентрация раствора (тест-доза) и способ введения указаны в частных статьях.) Раствор препарата, подлежащего испытанию, подогревают до 37°C и в объеме 0,5 мл вводят в хвостовую вену мыши со скоростью 0,1 мл/с, если в частной статье нет других указаний. Если в частной статье предусмотрен иной путь введения в брюшную полость, под кожу или в желудок, объем раствора может быть увеличен до 1 мл. В желудок раствор вводят шприцем через инъекционную иглу с наплавленной оливой на конце или при помощи другого приспособления.

Наблюдение за животными, если в частной статье нет других указаний, ведут 48 ч. Препарат считают выдержавшим испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одна из подопытных мышей. В случае гибели одной мыши опыт повторяют на пяти мышах массой $20 \pm 0,5$ г; в случае гибели двух мышей испытание повторяют на 15 животных. Если при повторном испытании ни одна мышь не погибнет, то есть суммарная гибель животных в двух опытах не превысит 10%, препарат считается выдержавшим испытание. В противном случае препарат бракуют. От каждой серии, содержащей не более 10 000 флаконов или ампул, для испытания на токсичность отбирают по два флакона или две ампулы. Если флаконов или ампул в серии больше, отбирают по три флакона или ампулы. Для испытания из отобранных флаконов или ампул готовят общий раствор (смешанная проба). Общее количество отобранного лекарственного средства должно быть достаточным для проведения трех полных испытаний.

Испытание на пирогенность. Проводят на здоровых кроликах обоего пола, не альбиносах, массой 2–3,5 кг, содержащихся на полноценном рационе. Каждый кролик должен находиться в отдельной клетке в помещении с постоянной температурой. Колебания температуры не могут превышать $\pm 3^\circ\text{C}$. При уборке клеток и взвешивании животных оберегают от возбуждения (избегать шума и резких движений).

В течение недели, предшествующей опыту, кролики не должны терять в массе. Взвешивают их до дачи корма не менее 3 раз через день. Животные, теряющие в массе, к опыту непригодны. В течение 3 сут. перед испытанием у каждого подопытного кролика измеряют температуру. Делают это ежедневно утром до дачи корма при помощи медицинского ртутного или электротермометра, позволяющего определить температуру с точностью до $0,1^\circ\text{C}$. Датчик термометра вводят в прямую кишку на глубину 7–9 см (в зависимости от массы кролика) за внутренний сфинктер на время, необходимое для дости-

жения максимальной температуры. Исходная температура подопытных кроликов должна быть в пределах 38,5–39,5°C. Животные с более высокой или более низкой температурой для опыта непригодны. Кроликов, впервые предназначенных для испытания лекарственных средств, проверяют также на реактивность путем внутривенного введения 10 мл/кг 0,9%-ного стерильного непиrogenного раствора натрия хлорида, соответствующего требованиям фармакопейной статьи. В случае изменения температуры у кроликов более чем на $\pm 0,4^\circ\text{C}$ животные считаются непригодными для опыта.

Не позднее чем за 18 ч до опыта кроликов переводят в помещение, в котором проводят испытание на пирогенность. Эта комната с температурой, не отличающейся от температуры помещения, в котором кроликов содержали до опыта, более чем на $\pm 2^\circ\text{C}$, и с колебаниями во время испытания, не превышающими 2°C , изолированная от шума. Вечером накануне опыта у животных отбирают остаток корма. До и во время опыта животные корма не получают, воду дают без ограничения.

Если нет других указаний в частной статье, для испытания отбирают не менее двух флаконов или ампул от каждой серии, содержащей от 1000 до 10 000 флаконов или ампул. При большем количестве флаконов или ампул в серии отбирают по три флакона или ампулы. Из отобранных флаконов или ампул готовят общий раствор (смешанная проба). От серии, содержащей до 1000 флаконов или ампул, для испытания отбирают один флакон или одну ампулу.

Вода для инъекций или другие применяемые растворители, а также шприцы и иглы должны быть стерильными и непиrogenными, испытываемые лекарственные средства должны быть стерильными. Их вводят кроликам в ушную вену. Другие пути введения указаны в частной статье на лекарственное средство. Для каждого кролика берут отдельную иглу. Растворы испытываемых лекарственных средств, подогретые до 37°C (при отсутствии других указаний в частных статьях), вводят в количествах и растворителях, предусмотренных соответствующими частными статьями. Для испытания на пирогенность воды для инъекций предварительно готовят из нее изотонический 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Натрия хлорид должен быть стерильным и непиrogenным, что обеспечивается стерилизацией его воздушным методом при температуре 180 или 200°C в течение 30–60 мин, в зависимости от массы образца. Шприцы, иглы и необходимую стеклянную посуду стерилизуют этим же методом при температуре 180°C в течение 60 мин. Количество вводимого изотонического 0,9%-ного раствора натрия хлорида составляет 10 мл на 1 кг массы кролика. Все количество раствора, предварительно нагретого до 37°C , вводят в течение 2 мин.

Испытуемый раствор проверяют на трех кроликах, близких по массе (отличающихся не более чем на 0,5 кг). Перед введением раствора у кролика дважды с интервалом 30 мин измеряют температуру. Различия в показаниях температуры не должны превышать 0,2°C, в противном случае кролика для испытания не используют. Результат последнего измерения принимают за исходную температуру. Раствор вводят не позднее чем через 15–30 мин после последнего измерения температуры. Последующее измерение температуры при внутривенном введении испытуемого раствора проводят 3 раза с промежутками в 1 ч. При других путях введения — 5 раз с промежутками в 1 ч, если в частной статье нет других указаний.

Воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры у трех кроликов меньше или равна 1,4°C. Если эта сумма превышает 2,2°C, то воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенными. В случаях, когда сумма повышений температуры у трех кроликов находится в пределах 1,5–2,2°C, испытание повторяют на пяти кроликах. В этом случае воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры у всех восьми кроликов не превышает 3,7°C. Если же эта сумма равна или больше 3,8°C, воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают пирогенными. В частной фармакопейной статье могут быть указаны другие пределы отклонения температуры. Если в частной статье на лекарственное средство нет других указаний, случаи понижения температуры у кроликов принимают за ноль.

Кролики, бывшие в опыте, могут быть использованы для определения пирогенности повторно, но не ранее чем через трое суток, если введенный им до этого раствор лекарственного средства или вода для инъекций были непирогенными. Если же введенный раствор лекарственного средства или вода для инъекций оказались пирогенными, кролики могут быть использованы для дальнейших опытов через две недели. При повышении температуры у кроликов в подобных случаях на 1,2°C и более они используются через 3 нед. Если исследуемые вещества обладают антигенными свойствами, то одних и тех же кроликов нельзя использовать для испытания повторно (если нет специальных указаний в частной статье).

Испытание на стерильность. Проводят в специальных боксах, оборудованных подачей стерильного воздуха и оснащенных бактерицидными лампами. В боксах не должно быть лишних предметов. Применяют питательные среды, имеющие паспорт и проверенные на интенсивность роста в них тест-микробов.

Определение стерильности вакцин, анатоксинов и антитоксических сывороток. Стерильность неразлитых препаратов вакцин, анатоксинов и антитоксических сывороток контролируют путем исследований проб, взятых после тщательного перемешивания из каждой бутылки в начале, середине и в конце разлива. Разлитую продукцию проверяют в количестве не менее четырех образцов от каждой бутылки данной серии.

Стерильность названных препаратов независимо от наличия и характера консерванта испытывают путем посева по 1 мл каждого образца в две пробирки, содержащие по 20 мл тиогликолевой среды. Посевы выдерживают в термостате при 37°C 5 сут. По истечении этого срока из одной пробирки с тиогликолевой средой делают высевы по 0,5 мл на скошенный агар с 0,5% глюкозы; в пробирку с бульоном, содержащим 0,5% глюкозы; в пробирку со средой Сабуро, а также по 1 мл в две пробирки с тиогликолевой средой.

Основа перечисленных питательных сред, кроме среды Сабуро, — триптический гидролизат казеина.

Посевы на среду Сабуро и в одну из двух пробирок с тиогликолевой средой выдерживают 5 сут. при температуре 20–22°C. Посевы на остальные среды, в том числе и во вторую пробирку первичного посева на тиогликолевую среду, выдерживают 5 сут. при 37°C.

Результаты посевов учитывают через 10 сут. после первичного посева образцов на тиогликолевую среду. Дополнительные испытания препаратов на отсутствие специфической микрофлоры проводят согласно методикам, изложенным в соответствующих МРТУ 42, с учетом особенностей питания и условий роста микроорганизмов, используемых при производстве препарата.

Определение стерильности эндокринных препаратов. Стерильность неразлитых эндокринных препаратов контролируют, исследуя пробы, взятые после тщательного перемешивания из каждой бутылки в начале, середине и в конце разлива. Стерильность разлитой продукции проверяют, беря по четыре образца по возможности в разное время после начала разлива от каждой бутылки данной серии.

Стерильность эндокринных препаратов испытывают путем посева по 0,5 мл в пробирки со скошенным агаром, бульоном с 0,5% глюкозы, бульоном с 0,1% агара и кусочками мяса. Посевы выдерживают при 37°C в течение 8 сут.

Для выявления плесени и дрожжей делают посев на среду Сабуро и в бульон. Посевы выдерживают при 22°C в течение 8 сут. Основой всех питательных сред является бульон Хоттингера. Посевы просматривают ежедневно.

Масляные растворы препаратов в количестве 1 мл перед посевом эмульгируют встряхиванием с бусами в 5 мл стерильного изотонического 0,9%-ного раствора натрия хлорида. По 1 мл полученной взвеси высевает в пробирки с 10 мл бульона и 0,5% глюкозы, а также в пробирки со скопленным агаром, с бульоном и кусочками мяса, бульоном, на среду Сабуро. Все посевы, кроме посева на среду Сабуро и в бульон, выдерживают при 37°C в течение 10 сут. Посевы на среду Сабуро и в бульон выдерживают при 22°C в течение 10 сут.

При посеве препарата в форме суспензии в питательной среде образуется муть или осадок. Такие посевы выдерживают в термостате трое суток, а затем высевают по 1 мл в пробирки с аналогичными средами и ставят в термостат на 5 сут.

Определение стерильности кровезаменителей. Стерильность контролируют путем исследования проб, взятых в количестве трех флаконов от каждой загрузки автоклава. Делают посевы по 0,5 мл каждого образца в бульон с 0,5% глюкозы, бульон без глюкозы, бульон с 0,1% агара и кусочками мяса и жидкую среду Сабуро. Берут по две пробирки каждой среды. Посевы, кроме посевов на среду Сабуро и в бульон без глюкозы, выдерживают при 37°C в течение 8 сут. Посевы на среду Сабуро и в бульон выдерживают при 22°C в течение 8 сут.

Основа перечисленных питательных сред, кроме среды Сабуро, — бульон Хоттингера.

Допускается применение других питательных сред, согласно «Инструкции по бактериологическому контролю консервированной крови, ее компонентов, препаратов, консервированного костного мозга, кровезаменителей и консервирующих растворов», утвержденной Министерством здравоохранения.

Изучение мутагенного и бластогенного действия препарата проводят специальные научные подразделения.

4.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКОВ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Стабильность (устойчивость) лекарственного вещества. Исследованиям стабильности лекарственных веществ уделяется большое внимание, ими занимаются различные СП фармации, в том числе и в фармацевтической химии.

Стабильность лекарственного вещества и его качество тесно связаны между собой. Основной критерий стабильности — сохранение качества лекарственного вещества. Снижение активности лекарствен-

ного вещества указывает на его нестабильность и уменьшение количества активно действующего вещества. Как правило, активность лекарственного вещества не должна уменьшаться в течение 3–4 лет на 10% в готовых лекарственных формах и в течение 3 месяцев — в лекарствах, приготовленных в аптеках.

Срок годности лекарственного средства — это период времени, в течение которого оно должно полностью сохранять свою фармакологическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ, другой НТД (ФС, ВФС, ТУ) для данного средства.

По истечении срока годности препарат не может быть использован без переконтроля качества и изменения установленного срока годности. Между понятием «срок годности», имеющим временный смысл, и понятием «стабильность», обуславливающим качество лекарства, существует определенная взаимосвязь.

Изменения (разложение) лекарственного вещества можно установить визуально. Однако разложение лекарственных веществ не всегда сопровождается снижением активности и образованием токсических продуктов. И наоборот, внешний вид лекарства может не претерпевать изменений, а химические исследования обнаруживают их. Вот почему все фармацевтические предприятия обязаны уделять стабильности первостепенное значение. Она может быть повышена на основе исследований механизма химических процессов, происходящих при хранении лекарств, и создания способов ингибирования этих процессов. Это имеет как социальное (безопасность пациентов), так и большое экономическое значение, поскольку списание непригодных, утративших свои качества лекарств наносит значительные убытки. Поэтому во всех странах мира над проблемой повышения стабильности лекарственных веществ работают многие совместные предприятия.

Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарств. Процессы, происходящие при хранении лекарственных веществ, могут привести к изменению их химического состава или физических свойств (кислотности, образованию осадка, изменению окраски или агрегатного состояния, появлению несвойственного данному препарату запаха и т. д.). Это приводит к постепенной потере фармакологической активности и накоплению посторонних примесей.

Из *физических факторов* наибольшее влияние на стабильность лекарств оказывают температура, свет и влажность. С повышением температуры резко возрастает скорость химических реакций. Например, при температурном коэффициенте, равном 2, скорость реакции

при нагревании реагирующих веществ от 20 до 100°C возрастает в 256 раз. Снижение температуры также влияет на лекарственные вещества. Например, ампулированные растворы, содержащие 0,1% адреналина гидрохлорида, 25–40% глюкозы, 25% магния сульфата, 10% кальция хлорида, 5% эфедрина гидрохлорида, 2% новокаина, сохраняют свои качества при понижении температуры даже до –43°C. Бактерицидные же и некоторые другие препараты разлагаются при температуре ниже 0°C. При многократном замораживании и оттаивании происходят процессы, называемые криолизом. Особенно чувствительны к нему крахмал, глюкоза, стрептомицин, новокаин. Из этого вытекает необходимость установления оптимальных температурных условий для хранения тех или иных лекарственных веществ.

Под влиянием *ультразвуковых колебаний* ускоряются реакции окисления, деструкции и др.

Свет по-разному влияет на лекарственные вещества. Обычно на свету ускоряется разложение. Сухие кристаллические вещества менее чувствительны к свету, чем растворы. У гигроскопических веществ после растворения в кристаллизационной воде повышается светочувствительность. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активируют химические процессы. Фотокалитические процессы происходят в кристаллических веществах только в поверхностном слое. При хранении на свету некоторых лекарственных веществ (фенолов, аминов, сульфаниламидов) изменяется окраска, форма кристаллов. Есть лекарственные вещества, на свету сохраняющиеся лучше, чем в темноте. Препараты, содержащие соли железа (II), стабильны и повышают устойчивость к свету других веществ.

Влажность воздуха, как правило, снижает стабильность лекарственных веществ. Пониженная влажность воздуха, повышенная температура уменьшают содержание кристаллизационной воды в веществах, что приводит к росту концентрации препаратов, а также к изменениям физических свойств (формы кристаллов, растворимости и др.). Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных лекарственных средств; при этом могут изменяться внешний вид, цвет, концентрация активного вещества. Вследствие указанных процессов образуются продукты разложения, снижается фармакологическая активность и может повышаться токсичность.

Химические процессы, происходящие при хранении лекарственных веществ, весьма разнообразны. Они тесно связаны с влиянием физических факторов. Знание механизма и скорости протекания этих

процессов дает возможность ускорять или замедлять ход химических реакций и, следовательно, повышать стабильность препаратов. Гидролиз, реакции окисления–восстановления, декарбоксилирования, фотохимическая деструкция, изомеризация — далеко не полный перечень этих процессов.

Гидролиз — химический процесс, наиболее часто происходящий при хранении производных сложных эфиров, имидов, лактонов, лактамов, амидов, уретанов, уреидов и других классов лекарственных соединений. Некоторые вещества гидролизуются даже в кристаллическом виде, особенно при повышенной температуре и влажности. Также активизируются процессы гидролиза в присутствии следов металлов (меди, цинка, железа и др.).

Наиболее существенно на скорость гидролиза веществ в растворах влияют растворители и рН среды (наиболее выражен этот процесс в воде). Ингибируют процесс, действуя растворами соляной кислоты, буферными растворами или растворами щелочей. Выбор стабилизатора зависит от химических свойств вещества. Константа скорости при гидролизе зависит от рН раствора. Можно установить интервал значений рН среды, при котором константа скорости гидролиза будет иметь минимальную величину. Константа скорости гидролиза зависит от ионной силы раствора, диэлектрической постоянной. Поэтому в качестве стабилизаторов используют натрия хлорид и другие соли. Эти приемы имеют большое значение для увеличения сроков годности многих растворов лекарственных веществ, особенно инъекционных. Для каждого лекарственного вещества оптимальные условия хранения индивидуальные.

На процесс гидролиза ингибирующе влияет добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ). Особенно эффективны анионоактивное ПАВ лаурилсульфат натрия, катионоактивное ПАВ этилтриметиламмония бромид, которые в 10–20 раз повышают гидролитическую устойчивость ряда сложных эфиров.

Окисление — процесс, являющийся одной из причин разложения лекарственных веществ. Некоторые из них (производные фенолов) окисляются, находясь в кристаллическом состоянии. Процесс окисления заметно активизируется при растворении. Особенно легко окисляются вещества, проявляющие активные восстановительные свойства (альдегиды, гидразиды, производные фенотиазина и др.). Признаки окисления — изменение окраски вещества или его раствора, появление опалесценции. Основной фактор, вызывающий окисление, — кислород воздуха. Процесс окисления заметно активизируется при повышении температуры и влажности, УФ-облучении. Его

катализируют различные примеси, особенно тяжелых металлов, в частности железа (III), меди (II), свинца, никеля и др. Нередко процессу окисления предшествует процесс гидролиза (сульфацил-натрий) или, наоборот, гидролитическое расщепление следует за окислением (аскорбиновая кислота). Меры по уменьшению процессов окисления сводятся прежде всего к снижению влияния кислорода и максимальному удалению примесей, катализирующих этот процесс.

Процессы изомеризации, возникающие иногда при хранении лекарственных веществ, также могут быть причиной, снижающей фармакологическую активность, поскольку оптические изомеры могут значительно отличаться по активности (в растворе адреналина постепенно происходит процесс рацемизации — образование смеси двух изомеров, один из которых — правовращающий — в 15–20 раз менее активен, чем левовращающий).

Зависимость стабильности лекарственных средств от условий получения, хранения и транспортировки. Изменения лекарственных веществ возможны, начиная от получения до приема пациентом, поэтому стабильность лекарств во многом зависит от соблюдения условий технологического процесса. При этом важная роль принадлежит степени чистоты исходных продуктов, растворителям, аппаратуре, соблюдению регламента производства и многих других факторов. При этом стабильность веществ зависит как от химических, так и от физических свойств. Например, в зависимости от условий кристаллизации могут изменяться размеры кристаллов, оформление граней и т. д. А эти физические свойства кристаллов влияют на гигроскопичность, химическую активность, а следовательно, и на стабильность вещества. Влияют на стабильность лекарственных веществ и различные механические силы (процессы измельчения, прессования и т. д.), при которых может возникать разрыв химических связей и изменения реакционной способности. Этими процессами занимается механохимия. По чувствительности к механическим воздействиям лекарственные вещества отличаются друг от друга. Особенно изменяются физико-химические свойства кристаллических веществ. В них могут появляться точечные дефекты, уменьшаться размеры кристаллов, разупорядчиваться структура, вплоть до полной аморфизации (барбитураты, стрептоцид, левомицетин пальмитат). При механическом измельчении часто может происходить гидролитическое расщепление (кислота ацетилсалициловая, *л*-аминосалициловая и др.).

Для некоторых препаратов, например БАВ (гормоны, витамины, гликозиды, антибиотики), оказалось невозможным повысить стабиль-

ность, поэтому в процессе производства в лекарственные формы этих препаратов вносят избыток активных веществ — до 110–120%.

При хранении через определенное время активность их снижается до 89–90%, поэтому допускаются такие их пределы в препаратах.

Учитывая влияние на стабильность лекарственных веществ, условий их хранения, данные параметры оговорены в ГФ и другой НТД в виде общих указаний, то есть в чем и как хранить то или иное лекарственное средство (во флаконах желтого стекла, герметично и т. д.). Регламентируют условия хранения Приказ Минздрава РФ № 377 от 13 ноября 1996 г. «Об утверждении инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 706н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств». По каждой из этих групп приведен перечень препаратов, требующих соответствующих условий хранения. Защиты от воздействия света требуют многие лекарственные вещества. В инструкции указано, в какой таре и где следует хранить то или иное вещество (группу лекарственных веществ). Обычно для хранения используют темные помещения, светонепроницаемые ящики и шкафы, которые изнутри окрашивают черной краской. Перечень таких веществ велик: нитраты, нитриты, кислородсодержащие производные галогенов, нитро- и нитрозосоединения, фенолы, амиды и аминокислоты, производные фенотиазина, кортикостероиды, витамины, антибиотики, эфирные и жирные масла, а также галеновые органолептические препараты. Особо чувствительные к свету вещества (серебра нитрат, прозерин) хранят в стеклянной таре, оклеенной черной светонепроницаемой бумагой. А вот препараты железа (II), наоборот, требуют хранения в таре светлого стекла на ярком свете.

Защиты от воздействия влаги требуют гигроскопические вещества и вещества, легко растворимые в воде (соли азотной, азотистой, фосфорной, галогеноводородных кислот, калия ацетат, препараты ряда алкалоидов, гликозидов, ферментов, антибиотиков, сухие органолептические препараты). Защита от воздействия влаги достигается хранением в сухом прохладном месте в плотно закупоренной таре из влагонепроницаемых материалов (стекла, металла, алюминиевой фольги, плотной пластмассы). Особо гигроскопичные вещества (кальция хлорид, калия хлорид, димедрол) хранят в герметично закупоренной таре с залитой парафином пробкой.

Вещества, улетучивающиеся при хранении (йод, йодоформ, камфора, бромкамфора, ментол, тимол, хлоралгидрат, метилсалицилат),

хранят в прохладном месте в герметично укупоренной таре. К этой же группе относятся этиловый спирт, спиртовые растворы различных веществ, растворы летучих веществ (аммиака, формальдегида, хлороводорода, эфирных масел).

Кристаллогидраты могут в зависимости от влажности воздуха терять или притягивать влагу. И в том, и в другом случае могут изменяться их фармакологические свойства. Поэтому их следует хранить в герметично укупоренной таре, в прохладном месте с относительной влажностью воздуха 50–65%.

Ряд веществ — все легкоплавкие и улетучивающиеся, а также препараты, содержащие витамины, гликозиды, гормоны, антибиотики, бактериальные препараты необходимо защищать от повышенной температуры, поэтому их следует хранить при 18–20°C или даже при 12–15, или 3–5°C. Другие препараты необходимо защищать от пониженной температуры (раствор формальдегида, растворы инсулина, жирные масла и др.).

От воздействия содержащегося в воздухе углекислого газа следует охранять производные солей щелочных металлов и слабых органических кислот (натриевые соли сульфаниламидов и производные барбитуровой кислоты). Их хранят в герметично укупоренной таре с залитыми парафином пробками.

Лекарственные вещества, обладающие сильным запахом, хранят хорошо укупоренными, в отдельном помещении.

Особому хранению подлежат также вещества, способные к самовозгоранию и взрыву (огнеопасные и взрывоопасные вещества), в помещениях, оборудованных специальными несгораемыми стеллажами и шкафами, расположенными на некотором расстоянии от сети. Большинство этих веществ требует раздельного хранения: легковоспламеняющиеся и взрывоопасные; легковоспламеняющиеся и минеральные кислоты (азотная, соляная); сжатые или сжиженные газы и легкогорючие вещества (сера, растительные масла, перевязочный материал), неорганические соли, образующие с органическими веществами взрывоопасные смеси и вещества, самовозгорающиеся на воздухе и твердые легковоспламеняющиеся вещества (рентгеновские пленки). Баллоны со сжатым газом, например кислородом, обязательно хранят отдельно.

Вышеуказанные физические факторы внешней среды (температура, влажность) необходимо учитывать и при транспортировке лекарственных веществ, оборудуя соответствующим образом контейнеры и другую упаковочную тару. Особенно следует учитывать тем-

пературный фактор, например, при длительной транспортировке лекарств водным и железнодорожным транспортом.

Методы исследования процессов разрушения лекарственных веществ при хранении. Как указывают многие исследователи, в том числе В. Г. Беликов (1993), стабильность как показатель качества лекарственного вещества не нашла еще достаточного отражения в ГФ при их хранении. Констатируются только такие факторы, как выпадение осадка, появление (изменение) окраски, изменение рН среды, которые регистрируют при испытаниях на чистоту, чего явно недостаточно при исследовании процессов, происходящих при нарушении стабильности. Эти недостатки призвана исправлять НТД, устанавливающая сроки хранения предлагаемых лекарственных веществ.

Определение стабильности лекарственных веществ при длительном хранении должно проводиться высокочувствительными методами анализа, например физическими или физико-химическими. Широко используются для этих целей методы, основанные на испускании излучения, такие как флуориметрия и хемилюминесценция. Эти методы, особенно такие как ЯМР-, ЭПР- и масс-спектроскопия, способны отличать некоторые продукты разложения.

Из методов разделения часто используют экстракцию, позволяющую отделять друг от друга основной компонент и продукты разложения. После экстракции вещество анализируют физико-химическими методами.

Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств. При классическом методе определения стабильности лекарственного средства его хранили в течение периода использования (обычно 2–5 лет), оценивая качество через определенные промежутки времени. Основной недостаток этого метода — длительность. Поэтому в настоящее время часто используют методы определения стабильности в условиях ускоренных испытаний. Методы ускоренного хранения (старения) позволяют за 15–115 дней при 40–70°C установить сроки хранения, которые, как правило, совпадают с результатами, полученными при хранении веществ при комнатной температуре в течение 3–5 лет. Для этого используют климатические шкафы и комнаты, автоматически регулирующие необходимые климатические параметры.

Стабильность лекарственных веществ оценивают обычными физико-химическими методами. На основе полученных результатов устанавливают оптимальные параметры хранения лекарств: температурный режим, влажность, освещенность, рН среды, характер упаковки и др. Из перечисленных факторов особое внимание уделено

температурному режиму — как при хранении, так и особенно в период предварительных испытаний.

Наиболее простая методика определения сроков годности лекарств изотермическим методом основана на использовании правила Вант-Гоффа: при повышении температуры на 10°C скорость химической реакции увеличивается в 2–4 раза. И хотя это правило справедливо только для реакций, протекающих в сравнительно небольшом температурном интервале, оно вполне приемлемо, поскольку для установления сроков хранения обычно используют температурный интервал 10°C и проводят исследования при температуре от 40 до 70°C.

Исходя из этого правила была разработана «Временная инструкция по проведению работ для определения сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре» (И 42-2-82). Срок действия этой инструкции продлен. Она определяет порядок экспериментального хранения лекарственных веществ и их лекарственных форм при повышенной температуре с целью установления сроков их годности и составлена в развитии (но не взамен) ОСТ 42-2-72. Однако эта инструкция не может быть использована для установления сроков годности растительного сырья, полипептидов, белковых, эндокринных и других препаратов биологического происхождения с неустановленной химической структурой или не имеющих стандартизированного состава. Нельзя использовать ее и при проведении исследований по увеличению сроков годности с 3 до 5 лет. Такие работы ведут только по ОСТ 42-2-72. Инструкцию И 42-2-82 можно использовать при работе с антибиотиками и их лекарственными формами, но только для определения первичного срока годности, а также для подтверждения сроков годности при изменении упаковки. Тара и упаковка при проведении исследований должны соответствовать требованиям НТД.

Искусственное моделирование условий хранения (в повышенном температурном режиме) дает возможность быстрее установить сроки хранения лекарства при 20–25°C. Кроме того, можно решить и другую задачу — найти температуру хранения, обеспечивающую заданный срок годности (для препаратов, имеющих ограниченный срок годности при комнатной температуре). Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного вещества в термостат, а окончанием — либо завершение эксперимента, либо период, когда лекарство перестает отвечать требованиям НТД.

Существуют еще методы ускоренного старения, основанные на использовании уравнения Аррениуса, которые в зависимости от спо-

соба термостатирования делятся на изотермические и неізотермические. Суть изотермического метода, как и при использовании правила Вант-Гоффа, сводится к экспериментальному определению констант скорости химической реакции для нескольких фиксированных температур. С учетом порядка реакции рассчитывают время, в течение которого концентрация активного вещества уменьшается на 10%, при условии, что продукты разложения не токсичнее исходного вещества. Этот период времени принимают за срок годности лекарственного вещества. Многочисленные эксперименты подтвердили, что уравнение Аррениуса с достаточной точностью отражает зависимость скорости реакций от температуры в широком температурном интервале для реакций различных порядков. Для практического использования данного уравнения, впрочем, как и правила Вант-Гоффа, существует ряд формул и определенный порядок проведения данных испытаний.

Повышение стабильности лекарственных средств. Оно имеет большое экономическое значение. Методы повышения стабильности можно разделить на три группы: физические, химические и антимикробные. Нередко они дополняют друг друга.

Методы физической стабилизации основаны на изолировании лекарств от влияния на их стабильность внешних факторов. Методы используют для замедления химических процессов, происходящих при разложении лекарственных веществ (гидролиза, окисления–восстановления, изомеризации и др.), а также для предотвращения микробного загрязнения лекарств. Замедлить реакцию гидролиза можно максимальным снижением влажности лекарств. Это позволяет иногда увеличивать сроки годности в десятки раз. Например, стабильность адреналина гидрохлорида в таблетках значительно повышается в условиях отсутствия влаги. Существует ряд способов максимального обезвоживания. Наиболее часто используют ампулирование или герметизацию во флаконах предварительно обезвоженных и простерилизованных лекарств и лекарственных форм. Их растворяют непосредственно перед применением. Иногда для приготовления стабилизированных лекарственных форм используют неводные растворители (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и др.).

Стабильность лекарств можно повысить, совершенствуя технологический режим процесса получения, повышая степень чистоты исходных и промежуточных продуктов. Имеются и другие пути повышения стабильности в процессе синтеза: приготовление и ампулирование лекарств в потоке инертных газов; получение жидких лекарственных форм в виде лиофилизированных порошков, в том числе настоев и

отваров по типу растворимого кофе или чая; приготовление сухих суспензий и эмульсий; применение новых способов стерилизации; подбор основ, растворителей, эмульгаторов, консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ, обеспечивающих высокую стабильность и не влияющих на фармакологическую активность лекарств; использование одноразовых герметических упаковок для глазных капель и других лекарственных форм. Использование лекарственных веществ в составе глазных пленок повышает сроки их хранения до 2 лет. Растворы в шприцах-тюбиках или тюбиках-капельницах хранятся 1–3 года.

На лекарственные вещества в таблетках, кроме внешних физических факторов, влияют наполнители, вспомогательные вещества, гранулирующие жидкости, тип грануляции, технология изготовления таблеток. Вспомогательные вещества могут вступать с основным веществом в различные физические и химические взаимодействия, выступать в роли катализатора и т. д. Из физических процессов в таблетках может происходить адсорбция лекарственного вещества такими наполнителями, как крахмал, производные метилцеллюлозы и др. Один из видов физической стабилизации таблеток — применение различного рода покрытий, защищающих лекарственные вещества от воздействия внешних факторов и микробной загрязненности.

Велика роль упаковочных материалов при защите от воздействия влаги, температуры, света. Существует специальный показатель — светопроницаемость. Особенно большое значение имеет проницаемость УФ-лучей, ускоряющих процессы деструкции лекарственных веществ и самих полимерных упаковочных материалов. Для повышения светозащитных свойств используют двойную упаковку из комбинированных материалов. Сочетают также прозрачный полимер и упаковку из фольги. Полиэтилен отличается высокими защитными свойствами. Небольшие добавки красителей или других наполнителей могут полностью защитить лекарственное вещество от воздействия света.

Методы химической стабилизации основаны на введении в лекарственную форму веществ, которые предотвращают или замедляют химические процессы (гидролиз, окисление, каталитическое влияние примесей), приводящие к разложению лекарственных препаратов. Химическую стабильность лекарственного вещества можно повышать в том случае, если известны процессы, происходящие в нем под влиянием различных факторов. Исходя из этого можно использовать различные растворители, наполнители и т. д. с разной величиной рН или другими химическими свойствами. Чаще для химической стабилиза-

ции используют антиоксиданты, комплексообразователи и некоторые другие стабилизаторы, которые добавляют в лекарственные формы.

Антиоксиданты, являясь сильными восстановителями, обладают более высокой реакционной активностью к кислороду, чем лекарственные вещества. Значения окислительно-восстановительных потенциалов у антиоксидантов значительно выше, чем у большинства лекарств. Окисляясь сами, антиоксиданты предохраняют лекарственные вещества от окисления. Из антиоксидантов используют натрия гидросульфат, ронгалит, аскорбиновую кислоту, тиомочевину и др.

Комплексообразователи используют для удаления примесей металлов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. В качестве комплексообразователей применяют производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, инозитфосфорную, лимонную и винную кислоты. Ими стабилизируют растворы производных кислоты салициловой, фенотиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других лекарственных средств.

Нередко для повышения стабильности веществ используют различные стабилизаторы, подбор которых эмпирический — конкретно для каждого лекарственного средства (не всегда ясен механизм процессов, протекающих с веществами при их добавлении). При этом используют неорганические (кальция хлорид, калия фосфат однозамещенный) и органические вещества (ацетат натрия, этанол, глицерин, поливиниловый спирт, этиленгликоль, лактозу, глюкозу, мочевину, метионин, цистеин, лимонную и аскорбиновую кислоты). Эффективными стабилизаторами являются органические вещества гетероциклической структуры: поливинилпирролидон, антипирин, анальгин, кофеин, никотиновая, изоникотиновая, аденозинтрифосфорная кислоты.

Соединения включения также используют для стабилизации лекарственных веществ. Они образуются вследствие внедрения молекул одного вещества («гостя») в полости, имеющиеся в кристаллической решетке другого вещества («хозяина»). В зависимости от формы полости соединения включения могут иметь тоннельные, клеточные и слоистые структуры. Соединения включения с клеточным строением полостей называют клатратами. Процесс включения возможен лишь при соответствии размеров полостей «хозяина» и молекул «гостя». Наиболее пригодны для выполнения функций «хозяина» мочевина, тиомочевина, циклодекстрины, холевые кислоты, оксифлавоны, целлюлоза и другие вещества, внутренний диаметр молекул у которых 5–

10 пм (пикометров) и более. При использовании соединений включения можно получить стабильные композиции лекарственных веществ с пролонгированным сроком годности. Кроме того, такие лекарственные вещества отличаются лучшей растворимостью, меньшим раздражающим действием, у них может исчезать неприятный запах и вкус. На основе соединений включения можно получать более стабильные лекарственные формы, твердые лекарственные вещества из жидких.

Методы антимикробной стабилизации лекарственных веществ играют значительную роль в пролонгировании сроков годности лекарств. Ряд лекарственных и вспомогательных веществ — хорошая среда для размножения микроорганизмов (сапрофитов и патогенной микрофлоры).

В общей номенклатуре лекарственных средств выпускается более 80% неинъекционных средств, в том числе более 60% для приема внутрь. Эти средства не стерилизуются, готовятся в условиях, не гарантирующих асептичность и не регламентируются по фармакопейным требованиям на стерильность. Микроорганизмы могут попасть в эти вещества на любой стадии как производства, так и хранения.

Проблема микробной контаминации возникла после того, как в ряде стран после перорального приема лекарств наблюдались случаи лекарственной инфекции у больных, в том числе и сальмонеллеза. Оказалось, что количество микроорганизмов в 1 г некоторых препаратов достигало нескольких миллионов. Поэтому ВОЗ и международная федерация фармацевтов (МФФ) установили нормы, ограничившие бактериальную обсемененность нестерильных готовых лекарственных средств. В 1 г (1 мл) нестерильных препаратов, применяемых внутрь, допускается не более 1000 сапрофитных бактерий и 100 плесневых и дрожжевых грибов. Должны полностью отсутствовать бактерии семейств *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Разработаны схемы и методы определения микробной загрязненности нестерильных лекарственных веществ.

Значительно снизить микробную контаминацию можно, соблюдая асептические условия приготовления лекарственных веществ, проводя стерилизацию, а также сочетая оба эти приема. Существуют различные технологические приемы, например герметизация одно-разовых доз предварительно простерилизованных лекарств. Размножение микроорганизмов можно приостановить с помощью консервантов — веществ, проявляющих антимикробное действие. В качестве консервантов используют неорганические (борная кислота, соли тяжелых металлов, пероксид водорода) и органические (фенолы, эти-

ловый спирт, бензойная кислота и др.) соединения. При этом следует иметь в виду, что некоторые из консервантов весьма токсичны и могут обладать каталитическими свойствами, ускоряющими старение лекарственных веществ. Поэтому их подбирают индивидуально для каждого препарата и их содержание должно быть регламентировано соответствующей НТД.

Сроки годности лекарственных веществ. Срок годности лекарства обуславливается стабильностью. Первоначальный срок годности лекарственного средства определяет организация-разработчик при подготовке проекта ВФС и ТУ (в ветеринарии). При этом учитывают все физико-химические факторы, влияющие на стабильность лекарственного вещества, и его совместимость с другими веществами, входящими в состав лекарственной формы. Устанавливают оптимальные требования к таре, упаковке, условиям хранения, а также необходимые ограничения по температурному и световому режиму хранения. Так определяется первоначальный срок годности лекарственного средства. При подготовке серийного производства продолжают исследования по изучению стабильности лекарственного средства. Берут образцы пяти промышленных серий и систематически повторяют анализы в течение 5 лет: при сроке годности до 1 года — через каждые 3 месяца, до 3 лет — через каждые 6 месяцев и свыше 3 лет — через каждые 12 месяцев. Хранят образцы согласно требованиям ВФС или ТУ.

Практически не ограничен или не менее 10 лет срок годности большинства неорганических лекарственных веществ. Исключение составляют натрия нитрит (3 года) и натрия йодид (1 год). Сроки годности синтетических лекарственных веществ зависят от химической структуры и составляют, например, для амидов сульфокислот, амидированных производных угольной кислоты, производных пиридина и хинолина — от 3 до 5 лет, для производных акридина, некоторых производных пиразолона (антипирина, амидопирина), анестезина — 10 лет. Срок годности препаратов алкалоидов от 1,5 до 8 лет, гормонов — от 3 до 10 лет, антибиотиков — от 1 до 5 лет, витаминов — 1–3 года.

Стабильность индивидуальных лекарственных веществ (субстанций) значительно выше, чем лекарственных форм. Наименее стабильны лекарственные формы, приготовленные в аптеке. Сроки годности и условия стерилизации лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, приведены в приложении к приказу № 96 от 03.04.1991 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке».

Срок годности растворов для инъекций и других стерильных растворов, герметично укупоренных резиновыми пробками под обкатку, — 30 дней (при 25°C). Исключение составляют 10%-ные растворы кальция глюконата, 3%-ные натрия парааминосалицилата, 0,1%-ные фурагина растворимого, срок годности которых 7 дней; 10%-ный раствор норсульфазол-натрия хранят 5 дней, 2,5 и 10%-ные растворы новокаина — 90 дней, 0,5 и 1%-ные растворы дибазола — 6 дней.

Растворы для инъекций, упакованные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 сут.

Сроки годности глазных капель и офтальмологических растворов, герметично укупоренных во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», — от 7 до 30 дней в зависимости от температурного режима при хранении. Концентраты для изготовления глазных капель после стерилизации можно хранить от 5 (содержащие рибофлавин, кислоту аскорбиновую) до 30 дней, за исключением 0,02%-ного цитраля, который хранят 2 сут. при 3–5°C.

Сроки годности лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, не вошедших в указанное приложение к приказу № 96, составляют: для водных растворов, содержащих бензилпенициллин и глюкозу, — 1 сут., для глазных капель — 2, инъекционных растворов — 2, настоев, отваров, слизей — 2, эмульсий и суспензий — 3, остальных лекарственных форм — 10 сут.

Влияние химического состава упаковочного материала на стабильность лекарств. Химический состав и свойства упаковочного материала влияют на стабильность лекарств. Поэтому перед использованием каждого нового упаковочного материала проводят физические, химические и биологические испытания. Особенно высоки требования к упаковочному материалу, предназначенному для хранения инъекционных растворов. Важное значение имеет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность предохранять лекарство от воздействия температуры, света, влажности. Эти качества проверяют путем помещения лекарственных веществ в изучаемую упаковку и воздействия вышеперечисленных физических факторов. Одновременно устанавливают срок годности лекарств в данной упаковке.

В качестве упаковочного материала используют металлы, стекло, полимеры, резину, обладающие целым рядом свойств.

Металлы (алюминий, луженая жечь) используют для изготовления туб, в которых хранят мази, пасты, кремы.

Стекло применяют для хранения многих лекарств. Оранжевое стекло предохраняет значительно лучше от УФ-излучения. И хотя

стекло индифферентный ко многим веществам материал, некоторые лекарственные вещества могут выщелачивать стекло, изменяя рН среды внутри стеклянной упаковки. Предотвратить эти негативные процессы можно путем специальной обработки (покрытие внутренних стенок тонким слоем силиконов), использованием особых сортов стекла, а также добавлением в раствор препарата допустимых количеств минеральных кислот, нейтрализующих образующуюся примесь щелочи.

К полимерам, все шире используемым в качестве упаковок для хранения лекарств, предъявляют специальные требования, изложенные в соответствующих ГОСТах. Они должны быть непроницаемы для содержащихся во внешней среде кислорода, углекислого газа, паров воды и микроорганизмов и как можно меньше содержать в своем составе веществ, которые могут отрицательно влиять на лекарственные вещества. В свою очередь, лекарственные вещества могут проникать внутрь полимерной упаковки, вступая с ней в реакции, вплоть до разрушения полимеров. Все эти нюансы должны быть предварительно изучены.

Пакеты из полиэтилена могут быть использованы для транспортировки и временного хранения любых кристаллогидратов. Некоторые из веществ можно хранить и более длительное время. Все эти сведения изложены в специальной НТД.

Резину используют в виде пробок. Содержащиеся в обычной резине различные вещества могут вступать в реакции с лекарствами и изменять их фармакологические свойства. Однако резина, изготовленная из натурального каучука марки ИР-25 или бутилкаучука марки ИР-119, а также полимеры, приготовленные на основе поликарбонатов, существенно не влияют на стабильность растворов для инъекций в процессе стерилизации и хранения. Установлено, что в течение 12 месяцев 0,9%-ные растворы натрия хлорида, 25%-ные магния сульфата, 10%-ные кальция хлорида, 10%-ные кофеина-бензоата натрия, 30%-ные натрия тиосульфата оставались не только стабильными, но и стерильными, причем устойчивыми в этих условиях оказались не только водные, но и водно-спиртовые и масляные растворы.

Контейнеры, изготовленные из полихлорвинила, сохраняют (при 8°C) стабильность растворов 0,9%-ного натрия хлорида, 5%-ной глюкозы в течение 5 лет. Следует заметить, что в полимерных упаковках, как, впрочем, и в других, допускается хранение тех веществ, которые прошли индивидуальную проверку. Аналогично обстоит дело и с каждой новой полимерной упаковкой.

4.4. РЕГИСТРАЦИЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Заключение по экспертизе документации и результатам испытаний лекарственных средств (ЛС) Совет по ветеринарным препаратам передает в ВГНКИ, который по полученным данным в 15-дневный срок направляет в Департамент ветеринарии представление о регистрации (перерегистрации) ЛС в Российской Федерации. На основании представленных документов Департамент ветеринарии при положительном решении о регистрации выдает заявителю регистрационное удостоверение на лекарственное средство установленного образца. Возможен и отказ в регистрации этого средства. Регистрационное удостоверение с указанием товарного названия выдают на каждую лекарственную форму препарата. Препарат регистрируют под соответствующим номером. Продолжительность действия регистрационного удостоверения — 5 лет, диапазон действия — вся территория РФ.

После окончания срока действия регистрационного удостоверения заявитель заключает контракт с ВГНКИ на перерегистрацию ЛС.

Если в состав зарегистрированного средства введены дополнительные компоненты, или в период производственного использования установлены ранее не выявленные побочные эффекты, или открылись новые данные о препарате, меняющие представление о нем, то действие регистрационного удостоверения прекращается (или приостанавливается) до решения вопроса с Советом по ветеринарным препаратам и ВГНКИ.

Регистрационное удостоверение дает право на утверждение наставления по применению ЛС, технических условий, строгое выполнение которых позволяет выпускать лекарственное средство высокого качества, на которое производящее предприятие получает сертификат соответствия.

Сертификат соответствия. Регистрация препарата в Департаменте ветеринарии, утверждение временного наставления по применению ЛС в ветеринарной медицине и технических условий по производству препарата подводят процесс сертификации к заключительному этапу — выдаче сертификата соответствия — документа, по которому производитель будет расширять и укрупнять организацию выпуска новой, более экономичной и эффективной продукции (приложение 9).

Сертификат соответствия выдают как на ЛС, используемые внутри страны, так и на экспортируемые за ее пределы. Условием прове-

дения работы по получению сертификата соответствия является наличие у заявителя документов, удостоверяющих регистрацию объекта сертификации Департаментом ветеринарии Минсельхоза России и других документов, подтверждающих обеспечение безопасности жизни, здоровья людей и животных, охраны окружающей среды, а также биологической эффективности действия ЛС на животных в соответствии с их назначением. Работу по выдаче сертификата соответствия проводит ВГНКИ.

Постановлением Госстандарта России (№ 1 от 22.01.1997 г.) установлен порядок сертификации, включающий различные схемы, принятые международной практикой и российской системой сертификации: схема 2 связана с испытанием образцов, взятых у продавца; схема 2а — с испытанием образцов, взятых у продавца, и анализом состояния производства; схема 3 — с испытанием образцов, взятых у изготовителя; схема 3а — с испытанием образцов, взятых у изготовителя и анализом состояния производства; схема 4 — с испытанием образцов, взятых у продавца и изготовителя; схема 4а — с испытанием образцов, взятых у продавца и изготовителя, и анализом состояния производства; схема 5 предусматривает контроль сертифицированной системы качества (производства) и испытания образцов, взятых у продавца и (или) у изготовителя; схема 7 — испытания партии; схема 9а — рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами с анализом состояния производства; схема 10 — рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами с испытанием образцов, взятых у изготовителя или продавца; схема 10а — рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами с испытанием образцов, взятых у изготовителя или продавца, и анализом состояния производства. Ветеринарные препараты сертифицируют по одной из вышеизложенных схем. Схемы сертификации 2–5 и 9а–10а применяют при сертификации серийно выпускаемых препаратов, а схему 7 — для сертификации партий продукции. Конкретно схему 2 применяют для отечественной и импортной продукции при наличии долгосрочных договоров (контрактов) или регулярных поставках серийной продукции по отдельным договорам; схему 2а — для отечественных и импортных ветеринарных препаратов, когда инспекционным контролем необходимо определить соответствие продукции, поступающей к потребителю, требованиям нормативных документов.

Схему 3 применяют для продукции, стабильность серийного производства которой не вызывает сомнений; схему 3а — для сертификации продукции отечественных и зарубежных средних и крупных организаций-изготовителей.

Схемы 4 и 4а используют при необходимости всестороннего инспекционного контроля продукции серийного производства.

Схему 5 применяют при сертификации продукции, для которой реальный объем выборки для испытаний недостаточен для объективной оценки выпускаемой продукции, на производстве технологические процессы недостаточно стабильны или установлены повышенные требования к стабильности характеристик выпускаемой продукции.

Схему 7 применяют для сертификации партий (серий), в том числе опытных, изготовленной продукции. В сертификате конкретно характеризуют партию ветеринарных препаратов (размер партии, показатели ее идентификации, маркировку или номер, дату выборки и т. д.).

Схему 9а используют при сертификации продукции отечественных изготовителей, при нерегулярном выпуске этой продукции по мере спроса на рынке и нецелесообразности проведения инспекционного контроля.

Схемы 10 и 10а применяют при продолжительном производстве отечественных и импортных препаратов в небольших объемах.

В отличие от порядка регистрации ветеринарных препаратов (только в ВГНКИ), при сертификации предприятие-изготовитель (любой формы собственности) подает заявку на сертификацию по своему выбору в любой орган по сертификации, имеющий соответствующую область аккредитации. Такие органы имеются во всех регионах РФ, однако ни один из региональных органов сертификации не имеет права подменять ВГНКИ как центральный орган сертификации ветеринарных препаратов.

К заявке прилагают необходимую нормативную документацию на препарат ветеринарного назначения и регистрационное удостоверение Департамента ветеринарии на него. В нормативной документации излагают основные характеристики препарата и возможные специальные требования к нему. Изготовитель представляет технологическую схему производственного процесса.

По материалам заявки и прилагаемым документам орган по сертификации принимает решение о возможности (невозможности) сертификации и условиях ее проведения. Решение органа сертификации отправляют заявителю в течение 10 дней. Отбор образцов (проб) для испытаний осуществляют эксперты органа по сертификации, или по его поручению испытательная лаборатория (в составе центрального органа по сертификации ветеринарных препаратов их 12), или компетентная организация, представляющая третью сторону по отношению к изготовителю и потребителю продукции.

Образцы отбирают для проведения идентификации и испытаний, а также для хранения их в качестве контрольных образцов на случай возникновения спорных вопросов, требующих повторных испытаний и идентификации. Срок хранения контрольных образцов должен соответствовать сроку годности продукции. Для импортных ЛС допускается проведение сертификации до их прибытия на территорию России, основанное на изучении информации о продукции и ее изготовителях, проведении оценки образцов продукции, анализе состояния производства. Отбор образцов оформляется актом (приложение 10).

Идентификацию препаратов проводят по отобранным образцам путем определения физико-химических, биологических свойств препаратов и сличения полученных данных с представленной технической документацией. При идентификации проверяют отнесение продукции к определенному классу, группе, постановку кодов ОКП и возможность использования для сертификации предусмотренных нормативных документов.

Испытания образцов (проб) проводят в аккредитованных испытательных лабораториях (центрах) по методам, установленным в нормативных документах. Результаты испытаний оформляют протоколом.

Важной составляющей порядка сертификации является анализ состояния производства (схемы сертификации 2а, 3а, 4а, 9а и 10а). Этот анализ выполняет орган по сертификации с привлечением при необходимости экспертов по сертификации систем качества (производства). При этом проверяют:

- соответствие сырья, использованного для изготовления продукции, требованиям нормативных документов, рецептур;
- процедуры входного контроля сырья и вспомогательных материалов;
- выполнение технологического процесса в соответствии с действующей технологической документацией;
- стабильность характеристик продукции по результатам производственного контроля;
- систему учета претензий и рекламаций потребителей;
- процедуру приемочного контроля изготовленной продукции;
- условия хранения продукции на складах организации-изготовителя.

По результатам анализа производства составляют акт.

Орган по сертификации продукции (центральный или региональный) принимает решение о выдаче (невыдаче) сертификата соответ-

ствия на продукцию с учетом сертификата на систему качества (производства) и акта комиссии, проводящей такую сертификацию, а также по результатам проведенных испытаний ЛС. Орган по сертификации оформляет и выдает сертификат соответствия, в котором указывают документы, послужившие основанием для выдачи сертификата, в том числе протоколы испытаний, выданные аккредитованными испытательными лабораториями.

Сертификат вступает в действие с момента его регистрации в Государственном реестре. В сертификате указывают срок его действия.

На основании сертификата соответствия орган по сертификации выдает заявителю лицензию на применение знака соответствия. Знак соответствия представляют на каждую единицу продукции разового применения и дополнительно его наносят на каждую упаковочную единицу. Кроме этого, его проставляют на сопроводительную техническую документацию, предоставляемую потребителю. При невозможности нанесения знака соответствия на каждую единицу продукции и каждую упаковочную единицу его проставляют только на сопроводительную техническую документацию, предоставляемую потребителю. Место нанесения знака на готовую продукцию указывают в лицензии на применение знака соответствия.

Контроль сертифицированной продукции. Регистрация и сертификация ветеринарных препаратов не снимает ответственности с предприятия-изготовителя за качество выпускаемой продукции в течение срока действия сертификата. В этот период орган по сертификации имеет право проводить инспекционный контроль. Контроль осуществляют путем систематического анализа информации о сертифицированной продукции и инспекционных проверок непосредственно на производстве. Периодичность таких проверок устанавливает сам орган по сертификации.

Инспекционный контроль в зависимости от схемы сертификации может быть определен или в форме отбора образцов и их испытания, или в оценке производства в форме анализа его состояния (схемы 2а, 3а, 4а, 10а), или в контроле за системой качества (производством) в схеме 5. Испытания проводят в аккредитованных испытательных лабораториях. При инспекционном контроле проверяют правильность маркирования продукции знаком соответствия.

По результатам инспекционного контроля составляют акт с оценками по проверяемым вопросам и соответствию продукции требованиям нормативных документов. При необходимости дают рекомендации о характере и сроках проведения корректирующих мероприятий.

По акту инспекционного контроля орган по сертификации оформляет решение, в котором в зависимости от результатов проверки содержится три варианта решений.

1. Считать сертификат соответствия подтвержденным или переоформить сертификат (в случае изменения реквизитов продукции, реквизитов предприятия и т. д.).

2. Приостановить действие сертификата.

3. Отменить действие сертификата.

Действие сертификата после его приостановления может быть восстановлено или отменено в зависимости от результатов выполнения предприятием (заявителем) корректирующих мероприятий.

Установлен и порядок оформления импорта ветеринарных препаратов и кормов для непродуктивных животных (приложение 11).

5. ОСНОВЫ УПРАВЛЕНИЯ И ЭКОНОМИКИ ФАРМАЦИИ

5.1. ОРГАНИЗАЦИЯ АПТЕЧНОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

Вновь создаваемая аптечная организация для получения статуса юридического лица должна пройти регистрацию в регистрационных органах, при этом выдается регистрационный номер, который заносится в Единый государственный реестр юридических лиц. Аптека получает свидетельство о государственной регистрации.

Для получения статуса юридического лица организация должна пройти регистрацию в органах местного самоуправления. Они регистрируют организацию, присваивают ей регистрационный номер, который заносится в Единый государственный реестр юридических лиц, а также утверждают форму собственности. Организация получает временное свидетельство о государственной регистрации.

Для регистрации организации необходимо предоставить:

- заявление установленной формы за подписью учредителей;
- протокол и учредительный договор;
- устав аптеки;
- документ об уплате государственной пошлины.

В уставе аптечной регистрации указываются ее учредители (для государственных аптек — органы государственной власти, федерации или ее субъектов; для муниципальных аптек — органы местного самоуправления; для частных аптек — различные юридические и физические лица).

В уставе фиксируются адрес и юридический статус аптеки, отмечается наличие у нее печати со своим наименованием и указанием организационно-правовой формы, углового штампа, самостоятельно-го баланса и расчетного счета в банке.

В уставе определяются задачи и функции аптеки, а также другие виды деятельности. Устав определяет имущество и средства аптеки,

права аптеки, порядок управления аптекой, права руководителя и коллектива.

Юридическое лицо, созданное одним учредителем, действует на основании устава, который утверждает учредитель. Если учредителей несколько, то между ними обязательно заключается учредительный договор, представляемый в регистрационные органы вместе с уставом.

Учредительный договор — это договор, заключаемый в письменном виде между представителями организации, в котором они обязуются создать юридическое лицо, определяют порядок совместной деятельности по его созданию, условие передачи ему своего имущества и участие в его деятельности.

Учредительный договор определяет порядок и условия распределения между учредителями прибыли и убытков, управление деятельностью юридического лица и выхода учредителей из его состава.

После регистрации на основании полученного временного свидетельства аптека открывает расчетный счет в банке. Для открытия счета ей необходимо встать на учет в:

- налоговых органах;
- органах государственной статистики;
- фонде занятости населения;
- пенсионном фонде;
- территориальном фонде обязательного медицинского страхования;
- фонде социального страхования.

После этого аптека обменивает временное свидетельство на постоянное и с этого момента официально существует как юридическое лицо.

Государственную функцию по лицензированию фармацевтической деятельности (далее — государственная функция) исполняет Россельхознадзор и его территориальные органы (далее — территориальные управления Россельхознадзора).

Лицензирование фармацевтической деятельности представляет собой комплекс мероприятий, связанных с предоставлением лицензии на осуществление фармацевтической деятельности (далее — лицензия), переоформлением документа, подтверждающего наличие лицензии, приостановлением действия лицензии в случае административного приостановления деятельности лицензиатов за нарушение лицензионных требований и условий, возобновлением или прекращением действия лицензии, аннулированием лицензии, контролем за соблюдением лицензиатами лицензионных требований и условий

при осуществлении лицензируемого вида деятельности, внесение сведений в реестр лицензий, а также предоставление в установленном порядке заинтересованным лицам сведений из реестра лицензий и иной информации о лицензировании.

Россельхознадзором осуществляется лицензирование:

- 1) оптовой торговли лекарственными средствами;
- 2) оптовой и розничной торговли лекарственными средствами, осуществляемой одним юридическим лицом или индивидуальным предпринимателем;
- 3) розничной торговли лекарственными средствами, осуществляемой юридическим лицом или индивидуальным предпринимателем в регионе деятельности двух или более территориальных управлений Россельхознадзора.

Территориальные управления Россельхознадзора осуществляют лицензирование розничной торговли лекарственными средствами одним юридическим лицом или индивидуальным предпринимателем, обособленные подразделения которого расположены в регионе деятельности одного территориального управления Россельхознадзора.

Срок исполнения административной процедуры (рассмотрение документов и принятие решения о предоставлении лицензии либо об отказе в предоставлении лицензии) не превышает 45 дней с момента регистрации поступившего заявления и комплекта документов, предусмотренных настоящим Регламентом, в Россельхознадзоре (в территориальном управлении Россельхознадзора).

Лицензионными требованиями и условиями при осуществлении фармацевтической деятельности являются:

- наличие у соискателя (лицензиата) принадлежащих ему на праве собственности или на ином законном основании помещений и оборудования, необходимых для осуществления фармацевтической деятельности и соответствующих установленным к ним требованиям;
- соблюдение лицензиатом, осуществляющим оптовую торговлю лекарственными средствами, требований ст. 29 Федерального закона «О лекарственных средствах» и правил оптовой торговли лекарственными средствами;
- соблюдение лицензиатом, осуществляющим розничную торговлю лекарственными средствами, требований ст. 32 Федерального закона «О лекарственных средствах» и правил продажи лекарственных средств;
- соблюдение лицензиатом, осуществляющим изготовление лекарственных средств, правил изготовления лекарственных средств,

утверждаемых в соответствии со ст. 17 Федерального закона «О лекарственных средствах», и требований к контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптечных учреждениях.

Соблюдение лицензиатом требований о запрещении продажи лекарственных средств, пришедших в негодность, лекарственных средств с истекшим сроком годности, фальсифицированных лекарственных средств и лекарственных средств, являющихся незаконными копиями лекарственных средств, зарегистрированных в Российской Федерации, а также об уничтожении таких лекарственных средств в соответствии со ст. 31 Федерального закона «О лекарственных средствах»;

- наличие у руководителя соискателя (лицензиата), деятельность которого непосредственно связана с приемом, хранением, отпускком, уничтожением лекарственных средств, высшего фармацевтического или ветеринарного образования, стажа работы по специальности не менее 3 лет и сертификата специалиста;
- наличие у индивидуального предпринимателя-соискателя (лицензиата) высшего или среднего ветеринарного либо фармацевтического образования и сертификата специалиста;
- наличие у соискателя (лицензиата) работников, деятельность которых связана с приемом, хранением, отпускком и продажей лекарственных средств, имеющих высшее или среднее ветеринарное либо фармацевтическое образование и сертификат специалиста;
- повышение квалификации специалистов с ветеринарным или фармацевтическим образованием не реже одного раза в 5 лет.

Для получения лицензии аптечная организация представляет в лицензирующие органы следующие документы:

- заявление о выдаче лицензии по установленной форме, подписанное руководителем с указанием:
 - а) наименования и организационно-правовой формы;
 - б) юридического адреса;
 - в) номера расчетного счета;
 - г) наименование обслуживающего банка;
 - д) вида деятельности, которую организация намерена осуществлять, и срока действия лицензии;
- характеристику объекта, где будет осуществляться этот вид фармацевтической деятельности в форме справки о помещении и справки об оборудовании;
- копии учредительных документов со всеми изменениями и дополнениями к ним;
- копию свидетельства о государственной регистрации;

- копии договора об аренде или других документов, подтверждающих наличие законности использованных помещений;
- заключение в бюро технической инвентаризации о состоянии здания (БТИ), занимаемого организацией и возможности его эксплуатации;
- заключение органов государственной санитарно-эпидемиологической и пожарного надзора о пригодности помещения для лицензированного вида деятельности;
- заключение органов внутренних дел о технической готовности помещения для хранения едких и сильнодействующих веществ, если аптечная организация предполагает осуществлять приобретение, хранение, изготовление, отпуск и реализацию лекарственных средств, относящихся к данным группам;
- справка налогового органа о постановке организации на учет;
- аккредитация, сертификат соответствия;
- сведения о профессиональном кадровом составе организации, форме справки по специалистам, их квалификация и специализация;
- копии дипломов, трудовых книжек, удостоверении о присвоении квалификационной категории и сертификатов специалиста;
- документ, подтверждающий оплату рассмотрения заявления.

Копии документов должны быть заверены нотариально, либо обязательно предъявление оригиналов. За рассмотрение заявления лицензирующий орган взимает плату в 3-кратном размере минимальной месячной оплаты труда (ММОТ).

Для получения права на приобретение, хранение, изготовление, отпуск и реализацию наркотических средств и психотропных веществ необходимо получение отдельной лицензии, выдаваемой МЗ РФ.

**ПЕРЕЧЕНЬ ВЫПОЛНЯЕМЫХ РАБОТ,
ОКАЗЫВАЕМЫХ УСЛУГ,
СОСТАВЛЯЮЩИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ
В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

**(ПОСТАНОВЛЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ
№ 1081 ОТ 22.12.2011)**

1. Оптовая торговля лекарственными средствами для ветеринарного применения.
2. Хранение лекарственных средств для ветеринарного применения.

3. Хранение лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

4. Перевозка лекарственных средств для ветеринарного применения.

5. Перевозка лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

6. Розничная торговля лекарственными препаратами для ветеринарного применения.

7. Отпуск лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

8. Изготовление лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

ПОРЯДОК ПРЕДСТАВЛЕНИЯ СОИСКАТЕЛЕМ ЛИЦЕНЗИИ ЗАЯВЛЕНИЯ И ДОКУМЕНТОВ

Для получения лицензии соискатель лицензии представляет по установленной форме в лицензирующий орган заявление о предоставлении лицензии, в котором указывается:

1) полное и сокращенное наименование, в том числе фирменное, и организационно-правовая форма юридического лица (для ИП — фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя), адрес места нахождения (для ИП — адрес его места жительства), адреса мест осуществления лицензируемого вида деятельности, который намерен осуществлять соискатель лицензии, государственный регистрационный номер записи о создании юридического лица или ИП, данные документа, подтверждающего факт внесения сведений о юридическом лице в ЕГРЮЛ или ЕГРИП, с указанием адреса места нахождения органа, осуществившего государственную регистрацию, а также номера телефона и (в случае, если имеется) адреса электронной почты юридического лица;

2) идентификационный номер налогоплательщика, данные документа о постановке соискателя лицензии на учет в налоговом органе;

3) лицензируемый вид деятельности в соответствии;

4) реквизиты документа, подтверждающего факт уплаты государственной пошлины за предоставление лицензии, либо иные сведения, подтверждающие факт уплаты указанной государственной пошлины (Налоговый кодекс, ст. 333.33, п. 92 — 7500 руб.);

5) реквизиты документа о наличии санитарно-эпидемиологического заключения о соответствии помещений требованиям санитарных

правил. (Заключение от Роспотребнадзора на основании заключения Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге.)

К заявлению о предоставлении лицензии прилагаются:

- копии документов, которые свидетельствуют о соответствии соискателя лицензии лицензионным требованиям;
- опись прилагаемых документов.

СХЕМА АДМИНИСТРАТИВНОЙ ПРОЦЕДУРЫ «ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ (ОТКАЗ В ПРЕДОСТАВЛЕНИИ) ЛИЦЕНЗИИ»

**(ПРИКАЗ МИНСЕЛЬХОЗА РОССИИ
№ 80 ОТ 01.07.2016)**



**Заявление оформлено надлежащим образом
и прилагаемые к нему документы представлены в полном объеме**



5.1.1. ВНЕБЮДЖЕТНЫЕ АПТЕКИ

Аптека (*officina*) — учреждение, в котором готовят, сохраняют и отпускают лекарственные средства и лекарственные формы из них. Официально ветеринарная аптека общего типа как структурное подразделение ветеринарной фармацевтической службы Департаментом ветеринарии МСХ РФ не утверждена. Открывающиеся в регионах страны ветеринарные аптеки пока не в полной мере отвечают требованиям, предъявляемым Минздравом РФ к аптекам общего типа. Это связано с тем, что создаваемые на основе частного капитала ветеринарные аптеки выполняют лишь функцию обеспечения владельцев

больных животных готовыми лекарственными средствами, лекарственными формами из них и предметами ухода за животными.

Задачи аптеки. В ветеринарных аптеках общего типа необходимо готовить лекарственные формы по прописям ветеринарных врачей ветеринарных станций и частнопрактикующих специалистов, проводить лабораторные и фасовочные работы, использовать современные технические средства в фармацевтике, осуществлять контроль за качеством, оформлением и отпускком лекарственных форм, обеспечить гарантированное хранение лекарственных средств. Помимо приготовления лекарственных форм, аптека отпускает населению, государственным и частным ветеринарным учреждениям готовые лекарственные средства промышленного изготовления как по рецептам, так и без них, а также предметы содержания и ухода за животными, кормовые добавки и ростостимулирующие средства.

Аптека организует службу информации о лекарственных средствах, показаниях и способах их применения для животных различных видов, взаимозаменяемости отсутствующих средств, наличии средств в других ветеринарных аптеках и аптеках Минздрава РФ. В летний период аптека организует заготовку лекарственного растительного сырья, его хранение и переработку. Положителен опыт первых ветеринарных аптек, организовавших издание газет, информационных листков, бюллетеней с материалами санитарно-просветительской работы по вопросам ветеринарной медицины. Ветеринарный фармацевт оказывает первую консультативную помощь владельцу больного животного, рекомендует обращение к специалистам ветеринарного профиля учреждений разных форм собственности. В своей деятельности ветеринарная аптека независимо от формы собственности подчиняется территориальному Государственному ветеринарному инспектору.

На территории обслуживания ветеринарная аптека создает участки мелкорозничной торговли (пункты, киоски, палатки), а также привлекает реализаторов на рынках.

Специалисты аптеки. В аптеке работают провизоры — специалисты с высшим фармацевтическим образованием, выполняющие обязанности организаторов и технологов производства; фармацевты — специалисты со средним фармацевтическим образованием, непосредственно готовящие лекарственные формы, и фасовщицы, помогающие в работе провизорам и фармацевтам.

Структура аптеки. На стадии формирования ветеринарных аптек в их структуре необходимо предусмотреть два отдела: рецептурно-производственный и запасов, а также отдел готовых лекарственных

средств, лекарственных форм, отпускаемых без рецептов, и товаров (предметов санитарии, гигиены и ухода за животными, кормовых добавок и ростостимулирующих веществ).

Отдел рецептурно-производственный и запасов готовит лекарственные формы по прописям ветеринарных специалистов, контролируя расход исходного лекарственного сырья, качество готовых лекарственных форм и отпуск их владельцам животных, объясняет правильность назначения препаратов больному животному. Этот отдел располагает необходимым оборудованием для приготовления стерильных инъекционных растворов, лекарственных форм для введения в свищи и полости и т. д. Функционирование отдела возможно при организованной системе запасов. Различные учреждения системы Росзоветснабпрома, производственные цехи региональных управлений (отделов) ветеринарии, акционерные общества и научно-производственные фирмы, биоцехи НИИ и НИВС и другие учреждения на договорной основе или за наличный расчет обеспечивают необходимый запас лекарственных средств.

Организация хранения лекарственного сырья требует необходимых помещений, условий для хранения скоропортящихся, влагопоглощающих, светочувствительных и других препаратов. При больших объемах работы в рецептурно-производственном подотделе фармацевты готовят запас наиболее используемых концентрированных растворов, различных полуфабрикатов лекарственных форм, ускоряя приготовление их в структуре отдела.

Отдел готовых лекарственных форм отпускает по рецептам и без рецептов препараты промышленного изготовления или приготовленные в подотделе запасов первого отдела. Кроме того, этот отдел реализует предметы санитарии, гигиены и ухода за животными, а также кормовые добавки и ростостимулирующие средства.

Отделы возглавляют ветеринарные провизоры или ветеринарные врачи, прошедшие специализацию по ветеринарной фармации. Руководитель отдела:

1) организует работу по обеспечению владельцев животных и лечебных ветеринарных учреждений полным ассортиментом готовых лекарственных средств и лекарственных форм, предусмотренных номенклатурой работы отдела;

2) контролирует наличие, расход и хранение лекарственных средств в отделе, соблюдение правил реализации препаратов и предметов ветеринарного назначения;

3) ведет учет движения товарно-материальных ценностей, составляет отчеты, планирует обеспечение расходными материалами;

4) обеспечивает нормативные и безопасные условия труда сотрудников;

5) информирует сотрудников отдела о поступающих нормативных документах, регламентирующих деятельность аптеки;

6) внедряет в технологический процесс новые достижения ветеринарной фармации, совершенствует организацию труда, обеспечивает информированность владельцев животных и лечебных ветеринарных учреждений о современных направлениях в лечебно-профилактической работе.

Руководитель отдела постоянно находится в поиске нового и передового. Находясь в тесном контакте с научными и лечебными учреждениями, общаясь с коллективом аптек Минздрава РФ, обеспечивает в работе отдела современный уровень организации труда и информированности потребителя о продукции аптеки.

Устройство аптеки. Аптеку размещают в помещении, отвечающем необходимым санитарно-гигиеническим требованиям. Это удобное, просторное, светлое, теплое, отвечающее требованиям санэпиднадзора и пожарной охраны помещение, расположенное или в отдельных, или в нежилых зданиях, преимущественно на первом этаже. Для ветеринарных аптек приемлема нормативно-техническая документация строительства или размещения аптек системы Минздрава РФ. Состав помещений аптеки и их размер зависят от объема реализации готовой продукции и финансовых возможностей акционерного общества, фирмы и др. Но минимальное количество помещений необходимо для размещения аптеки любого объема реализации продукции. Это торговый зал или зал обслуживания посетителей; помещение для приготовления плотных, мягких, некоторых жидких и других нестерильных лекарственных форм; помещение для приготовления стерильных или асептических лекарственных форм; помещение для хранения запасов лекарственного сырья и готовой продукции; моечная; комнаты отдыха персонала и гигиеническая; служебный кабинет заведующего аптекой, где он ведет прием посетителей, получающих консультацию.

Требования к минимальному перечню помещений аптеки предельно просты.

Зал обслуживания посетителей, или торговый, не должен быть тесным, в нем не должны пересекаться потоки посетителей. Освещение зала естественное в дневное время и искусственное — в вечернее должно обеспечивать нормальную работу персонала и посетителей.

Производственные помещения для нестерильного и стерильного приготовления лекарственных форм оборудуют источниками холод-

ной и горячей воды, электропитанием однофазного (для обычного бытового и производственного оборудования) и трехфазного (автоклавов, компрессоры и др.) тока, принудительной вентиляцией для вытяжных шкафов, кондиционерами для очистки воздуха и поддержания рабочего режима при любых внешних температурных условиях. К электроприборам и оборудованию готовят краткие инструкции по эксплуатации и технике безопасности. Технологическое оборудование (весы, штативы, мерную посуду, аппараты для встряхивания и др.) располагают, соблюдая удобство для персонала и не затрудняя перемещений внутри помещения.

Помещения для хранения лекарственного сырья и готовой продукции оборудуют мебелью типовой, разработанной ВНИИ фармации МЗ РФ, или бытовой, удобной для работы и позволяющей отдельно хранить вещества разных списков. В помещениях для хранения предусматривают малую механизацию для поднятия и передвижения грузов.

Аптека располагает наиболее распространенным технологическим и научно-измерительным оборудованием, позволяющим не только готовить лекарственные формы, но и контролировать их качество. Из технологического оборудования наиболее известны: дистилляторы и бидистилляторы, готовящие воду для инъекций; посудомоечные машины; автоклавы с разным режимом автоклавирования, особенно инфицированного материала; электросмесители; магнитные смесители; весоизмерительные приборы; сушильные шкафы; термостаты и др. Научно-измерительные приборы — это спектрофотометры, фотоэлектроколориметры, потенциометры, рН-метры, микроскопы и др.

Требования к санитарному режиму в аптеке. Соблюдение санитарного режима в аптеке — одна из гарантий качества приготовленной лекарственной формы. Основное требование: потолки, стены и полы производственных помещений отделывают материалами (облицовочной плиткой, обоями, лаками, красками и др.), позволяющими ежедневно проводить влажную уборку с использованием дезинфицирующих средств. Мебель, оборудование не должны оставлять недоступных для уборки мест. Отделочные материалы помещений и мебель должны иметь повышенную устойчивость к огню.

Освещенную солнцем сторону аптеки защищают жалюзи, а окна, форточки, фрамуги — сетками от насекомых.

Вход в аптеку оборудуют средствами очистки обуви, вход в помещение для стерильного (асептического) приготовления лекарственных форм — резиновыми дезоковриками. В производственных помещениях для мытья рук устанавливают педальные краны или краны

с локтевым приводом, а также емкости с антисептическим раствором и электросушилки. В моечном помещении маркируют раковины для раздельного мытья посуды, используемой для приготовления лекарственных форм для наружного и внутреннего применения и отдельно — инъекционных лекарственных форм.

Предусматривают влажную с дезосредствами уборку помещений по графику:

- полы — 1 раз в смену или рабочий день;
- стены, двери — 1 раз в неделю;
- потолки, оконные стекла, рамы — 1 раз в месяц;
- оборудование производственного отдела и помещения асептического блока — 1 раз в день;
- шкафы для хранения медикаментов — 1 раз в неделю;
- раковины для мытья рук и санузлы — ежедневно;
- санитарный день — 1 раз в месяц.

Все сотрудники аптеки соблюдают правила личной гигиены, не реже одного раза в год проходя медицинское освидетельствование, результаты которого имеются в личной санитарной книжке. Не допускают к работе в аптеке лиц, имеющих медицинские противопоказания (хронические инфекции и онкологические болезни).

Сотрудников аптеки обеспечивают спецодеждой и обувью (халаты, косынки, шапочки, тапочки), в которых они находятся только в производственных помещениях, не посещая мест общественного пользования (столовых, буфетов, туалетов). Ежедневно меняют полотенца для личной гигиены работников производственного отдела.

Особенности работы отделов аптеки. *Отдел рецептурно-производственный и запасов* осуществляет:

- 1) прием рецептов, изготовление по прописям ветеринарных врачей лекарственных форм и отпуск их владельцам больных животных;
- 2) контроль за качеством изготовления лекарственных форм;
- 3) пополнение запасов необходимых ветеринарных препаратов и предметов ухода за животными, кормовых добавок и других средств, обеспечивая их правильное хранение в зависимости от физико-химических свойств, токсичности и т. д. и отпуск отделу готовой продукции и мелкорозничной аптечной сети.

Основная задача провизоров-технологов рецептурно-производственного подотдела — выполнять требования практического ветеринарного врача, изложенные в рецепте, и готовить необходимую лекарственную форму. Правила выписывания рецептов изложены в разделе «Врачебная рецептура». Однако необходимо обратить внимание на оформление рецептов на ядовитые, сильнодействующие лекарственные средства и

этиловый спирт. Порядок выписывания этих веществ в рецептах определен приказами Минздрава РФ и обязателен для выполнения как медицинской, так и ветеринарной службами и специалистами.

На рецептурных бланках (форма № 107/у), отпечатанных в типографии на специальной бумаге с индивидуальным номером каждого бланка с приложением штампа и печати лечебного учреждения любой формы собственности и подписью ветеринарного врача, выписывают следующие группы лекарственных средств:

- ядовитые, сильнодействующие лекарственные средства и их препараты (растворы, таблетки, и др.). Ветеринарный врач, выписывающий в рецепте ядовитые и сильнодействующие вещества, может превысить оптимальную терапевтическую дозу. Чтобы у фармацевта не возникло сомнений, ветеринарный врач должен написать дозу этого вещества прописью и поставить восклицательный знак. На бланке рецепта это оформляется на строчку ниже написанной цифрой дозы;
- некоторые наркотические средства в комбинации с другими лекарственными препаратами (рометар, препараты кодеина, барбитураты и др.);
- снотворные;
- нейролептики;
- антидепрессанты;
- стероидные гормоны;
- транквилизаторы;
- производные 8-оксихинолина;
- спиртсодержащие препараты индивидуального изготовления.

Другие средства списка Б, в том числе антибиотики, сульфаниламиды, противомикробные и противопаразитарные средства, а также галеновые и новогаленовые препараты, общие спиртсодержащие растворы и смеси, за исключением средств, разрешенных к отпуску без рецепта, выписывают на обычных рецептурных бланках, имеющих штамп лечебного учреждения и подпись ветеринарного врача. Спиртсодержащие лекарственные средства промышленного производства, в том числе настойки из лекарственных растений, ветеринарный врач может выписывать без ограничения в зависимости от курса лечения. Исключения составляют настойки валерианы, календулы, мяты, пустырника, полыни, эвкалипта, спиртовые растворы кислоты борной, йода, бриллиантового зеленого, капель Зеленина, кардиовалена, корвалола.

В ветеринарной медицине отсутствует практика выписывания рецептов для бесплатного или льготного отпуска лекарственных средств, имеющая место в медицине.

Особенностью выписывания в рецептах наркотических лекарственных средств является то, что запрещено выписывать эти средства, даже на специальных бланках розового цвета, специалистам, занимающимся индивидуальной трудовой деятельностью или работающим в коммерческих фирмах. Другой особенностью является то, что отпускать наркотикосодержащие препараты могут только аптеки государственных ветеринарных лечебных учреждений, имеющих специальное разрешение на работу с веществами данной группы.

Ветеринарные специалисты среднего звена (фельдшеры) имеют право выписывать в рецептах лекарственные средства, в том числе списка А и Б, за исключением наркотических средств. Они несут ответственность за правильность выписывания лекарственной формы в рецепте, дозы, составление курса терапевтического использования ветеринарных препаратов.

Правильность оформления бланка рецепта проверяет провизор-технолог при приеме его от посетителя. Его рабочее место оборудовано вычислительной техникой, компьютером с базой данных о лекарственных средствах в аптеках разных форм собственности, министерств и ведомств, набором штампов, нумераторов и т. д. Провизор-технолог, принимающий рецепты, располагает Государственной фармакопеей с таблицей высших разовых доз для животных, прейскурантом цен, справочной литературой по несовместимости лекарственных средств, синонимам названий средств, журналом регистрации неправильно выписанных рецептов, списком с адресами лечебных ветеринарных учреждений.

Провизор-технолог, принимающий рецепты, обязан:

- 1) принимать рецепты, проверять правильность выписывания лекарственных форм, совместимость ингредиентов лекарственной формы, соответствие доз требованиям Государственной фармакопеи, а также определять стоимость лекарственной формы и оформлять рецепт к технологическому процессу приготовления лекарственной формы;
- 2) регистрировать в журнале ошибки и погрешности в рецептах и информировать специалистов, предупреждая их повторение;
- 3) регистрировать лекарственные средства, выписанные в рецепте, но отсутствующие в аптеке, информируя об этом заведующего отделом или аптекой;
- 4) отпускать готовые лекарственные средства и лекарственные формы, в том числе разрешенные к отпуску без рецепта;
- 5) давать информацию ветеринарным специалистам о новых лекарственных средствах, поступивших в аптеку;

6) соблюдать принципы фармацевтической деонтологии, связанной с неразглашением профессиональных тайн и бережным отношением к возможно повышенным эмоциям владельцев больных животных.

Погрешности в прописях рецептов встречаются часто, особенно при выписывании материальной части рецепта, когда латинские названия веществ заменяются русскими, допускаются сокращения в названиях веществ или пропись неразборчива. Нередки отклонения в дозировании веществ. При превышении доз, записанных в ГФ, и отсутствии прописи дозы с восклицательным знаком провизор-технолог вправе снизить дозу до фармакопейной и выдать заказанную лекарственную форму. В сигнатуре ограничиваются указанием только пути введения, не обозначая количество лекарственных форм на одно введение и кратность или интервал между введениями. Провизор-технолог может при допущенных ошибках в прописи рецепта или при включении в состав лекарственной формы несовместимых ингредиентов отказать в приготовлении, погасив рецепт штампом «Рецепт недействителен» и сделав об этом запись в журнале. При незначительных погрешностях в рецепте провизор-технолог согласовывает неточности с ветеринарным врачом, выписавшим рецепт, и отпускает лекарственное средство владельцу животного.

В правильно выписанном рецепте провизор-технолог проводит таксировку, на основании прейскуранта цен устанавливая стоимость ингредиентов и в целом лекарственной формы. Таксировку выполняют в левой части бланка рецепта, записывая цифру против каждого лекарственного средства, суммируя итог и округляя его до копеек.

После таксировки рецепты регистрируют в журнале, при этом указывают дату, номер рецепта, фамилию владельца животного, лекарственную форму, стоимость ее, адрес и телефон владельца животного. Рецептурный журнал — не единственная форма регистрации рецептов. В некоторых аптеках используют квитанционный и бесквитанционный (жетонный, чековый) методы.

Зарегистрированный и оплаченный рецепт передают провизору-технологу рецептурно-производственного подотдела для практического изготовления лекарственной формы. В аптеках Минздрава РФ эти помещения называют ассистентскими. Их оборудуют специальной мебелью, не только удобной в работе, но и позволяющей создать непрерывный цикл от начальной стадии производства лекарственной формы до контроля за качеством. Рабочее место фармацевта связывают сигнализацией с другими участками. Важное значение в повышении качества приготовления лекарственной формы имеет точность измерительной аппаратуры (бюретки, автоматический отмериватель

жидкостей), весоизмерительной техники (аналитические, торсионные весы и др.), исправность приборов и оборудования, организация труда сотрудников и многое другое. В ассистентской комнате хранить наркотические средства запрещено. Штангласы с другими медикаментами возвращают на место в шкафу сразу после изъятия необходимого количества для приготовления лекарственной формы. Не рекомендуется фармацевту готовить лекарственные формы сразу по нескольким прописям. Для работы по приготовлению лекарственной формы фармацевт может привлекать помощников — фасовщиц. В ассистентской комнате ветеринарной аптеки необходимо организовать рабочие места для приготовления лекарственных форм: для наружного и внутреннего применения; для инъекций, инъекций и лекарственных форм с антибиотиками (в асептической комнате).

При возрастании объемов работы можно разделить рабочие места для приготовления лекарственных форм для наружного и внутреннего применения. Качество и скорость приготовления лекарственной формы можно увеличить, если:

- на рабочем месте штангласы с лекарственными средствами располагаются на вертушке, в шкафу в определенном порядке, на них имеются четкие этикетки с названиями лекарственных средств, а для жидкостей имеются каплемеры и пипетки;
- рабочее место обеспечено достаточным количеством технологических принадлежностей (ступки, мерная посуда, воронки, фильтры, весы и разновесы, пилюльная машинка, пробки, склянки и др.), удобно расположенных;
- рабочее место оборудовано средствами малой механизации (дозаторы для порошков, бюретки, формы для суппозиторий и др.);
- на наиболее часто применяемые лекарственные формы имеются фабричные и аптечные заготовки (концентраты, сплавы жиров, свежеприготовленные водные настои и отвары растений, спиртоводные смеси и др.);
- ежедневно до начала производственного процесса проверять точность весоизмерительной аппаратуры, наличие основных лекарственных средств и вспомогательных материалов.

Фармацевт, готовящий лекарственную форму, должен руководствоваться правилом: при взвешивании ингредиентов и приготовлении лекарства с использованием ядовитых и наркотических веществ необходимо пользоваться отдельными ручными весами, разновесами, ступками, мерной посудой и другими приспособлениями, которые хранятся в шкафу А. На стеклянной посуде можно сделать несмывающиеся надписи: «Для атропина», «Для дитилина» и др. Эту

посуду и приспособления моют отдельно. Прочитав рецепт, фармацевт еще раз проверяет совместимость ингредиентов в лекарственной форме и правильность дозирования. При сомнениях он консультируется с провизором-технологом, заведующим отделом и аптекой. После изготовления лекарственной формы фармацевт повторно проверяет как прописи в рецепте, так и совместимость ингредиентов, затем на склянку наклеивает этикетку, пишет номер рецепта, заполняет паспорт письменного контроля, расписывается в рецепте и передает его с приготовленной лекарственной формой провизору-технологу.

При работе с ядовитыми и наркотическими веществами необходимо помнить, что взвешивание их осуществляет провизор-технолог у места хранения и в присутствии фармацевта, после взвешивания штанглас с веществом ставят на место в шкаф А. На обратной части рецепта расписывается провизор-технолог о выдаче, а фармацевт — о получении вещества в конкретном количестве. Получив вещество списка А, фармацевт немедленно включает его в состав лекарственной формы. Приготовленную лекарственную форму с веществом списка А передают провизору-технологу (или аналитику) для контроля и затем хранят в шкафу до отпуска ее потребителю.

В конце рабочего дня (смены) провизор-технолог подсчитывает объем выполненной работы, подготавливает очередность рецептов, по которым лекарственные формы не изготовлены, для следующего рабочего дня (или смены).

Определенную особенность имеет приготовление лекарственных форм в асептических условиях. В асептических условиях готовят лекарственные формы для инъекций. Для приготовления их необходимы: чистота помещения, посуды, оборудования, наличие апиrogenной воды и других растворителей, высокой очистки лекарственные среды и вспомогательные вещества. Приготовленные в асептических условиях инъекционные лекарственные формы в последующем могут подвергаться стерилизации. Для веществ, не выдерживающих нагревания, приготовление инъекционных лекарственных форм в асептических условиях обязательно.

Асептические условия дополнительно предусматривают наличие помещений для приготовления инъекционных лекарственных форм: предасептической, стерилизационной, асептической. Все помещения соединены переходами. С другими помещениями аптеки асептический блок не соединяется. В предасептической происходит подготовка сотрудников к работе в асептической комнате: переодевание халата, подготовка рук, надевание маски или респиратора.

В асептической комнате должно быть хорошее естественное и искусственное освещение. Стерильность помещения достигается использованием неэкранированных бактерицидных облучателей (потолочных, настенных, настольных). Помещение после мытья пола и стен с использованием дезинфицирующих веществ стерилизуется за 1–2 ч до работы.

Фармацевт, работающий в асептической комнате, должен перед работой тщательно вымыть руки, надеть наглухо закрывающийся хирургический халат и респиратор (маску). В период работы не выходить из блока в другие помещения. Готовую лекарственную форму через окошечко передать провизору-технологу.

При приготовлении инъекционной лекарственной формы фармацевт не имеет права:

- 1) готовить сразу несколько лекарственных форм для инъекций или из одного лекарственного средства одну лекарственную форму, но разных концентраций;

- 2) на рабочем столе иметь флаконы с лекарственными средствами, не используемыми при приготовлении конкретной лекарственной формы;

- 3) готовить лекарственную форму при отсутствии информации о входящих в нее ингредиентах (растворимость, совместимость, методы стерилизации и контроля).

Приготовленную инъекционную лекарственную форму стерилизуют. Режим стерилизации записывают в журнале и хранят в соответствии с требуемым режимом.

Заключительный этап — проверка качества приготовления лекарственной формы. Необходимо отметить, что с приемом партии лекарственных средств, поступающих на хранение в аптеку и последующую переработку, начинается этап контроля качества. Отсутствие дефектов в таре, склянках и коробках с веществами, соблюдение правил и сроков хранения в аптеке и переработки при изготовлении лекарственной формы — залог качества продукции аптеки. Многие лекарственные вещества имеют специфический цвет, запах, консистенцию, изменение которых может влиять на качество лекарственной формы. Органолептический контроль также должен подтвердить, что запах, внешний вид, цвет, вкус лекарственной формы соответствуют использованному веществу. При этом контроле обращают внимание на тщательность растирания порошков, например в мазях, отсутствие механических примесей и взвешенных частиц в профильтрованном растворе, сохранение твердой консистенции суппозитория при комнатной температуре и т. д. Проверку осуществляют не только по-

сле, но и в процессе изготовления лекарственной формы, например до деления пилюльной, болюсной или суппозитарной массы на дозы.

Физический контроль позволяет подтвердить соответствие, например, общей массы порошков включенной в них массе комплекса ингредиентов. При физическом контроле проверяют качество укупорки единицы лекарственной формы и всей партии. Результаты контроля регистрируют в журнале.

Химический контроль подтверждает подлинность и количественное содержание лекарственных средств в лекарственной форме. При этом дистиллированная вода не должна содержать хлориды, сульфаты, соли кальция. Вода для инъекций должна быть апирогенной, то есть не содержать раздражающих веществ (аммиака, углекислоты). Качество воды для инъекций проверяют в контрольно-аналитической лаборатории. В этой же лаборатории 1 раз в квартал контролируют лекарственные средства, хранящиеся в аптеке, лекарственные формы, приготовленные фармацевтами (количество от объема приготовленных за рабочий день устанавливают по внутреннему регламенту аптеки). Полному химическому контролю (качественному и количественному) 1 раз в квартал подлежат:

- лекарственные формы для наружного применения, содержащие ядовитые и наркотические средства;
- лекарственные формы, содержащие кислоту хлористоводородную (для применения внутрь), атропина сульфат, ртути дихлорид и серебра нитрат;
- внутриаптечные заготовки (концентраты, настойки, эссенции и др.);
- вспомогательные вещества (стабилизаторы, консерванты, эмульгаторы и др.) и буферные смеси;
- концентрация этилового спирта;
- скоропортящиеся и нестойкие лекарственные средства (препараты аммиака, кислорода, йода, формальдегида, хлора и др.).

Особенно тщательно контролируют инъекционные лекарственные формы. После стерилизации их проверяют в соответствии с требованиями ГФ по физико-химическим показателям: внешний вид, pH, подлинность и количественное содержание действующего начала, пирогенность; а также при необходимости осуществляют микробиологический контроль — испытания на стерильность, микробиологическую чистоту, антимикробную активность антибиотиков.

Итогом проводимого контроля качества лекарственной формы должно быть заключение: «удовлетворяет» или «не удовлетворяет». Чаще заключение «не удовлетворяет» может быть сделано, если:

- по физическим свойствам лекарственная форма плохо смешана, плохо растерты ингредиенты в мази, имеется муть в растворе, изменился цвет или запах веществ, не соответствует по массе и отдельным дозам;
- по подлинности в лекарственной форме заменен один из ингредиентов, отсутствует нужный или включен отсутствующий в прописи ингредиент. Результаты контроля фиксируют в журнале.

Приготовленную и прошедшую контроль лекарственную форму необходимо оформить этикетками и только затем отпускать потребителю. На упаковку, флакон, склянку с мазью и т. п. наклеивают этикетки: «Внутреннее» (зеленый цвет), «Наружное» (оранжевый цвет), «Для инъекций» (синий цвет), «Глазная мазь (капли)» (розовый цвет), «Микстура», «Порошки» и др. В этикетке указывают способ применения лекарственной формы (доза — по ... порошков, таблеток, капель, ложек и др.), кратность или интервал между введениями (через 6 ч, утром и вечером и др.), с помощью чего назначить (через носопищеводный зонд, из резиновой бутылки и др.).

Если в состав лекарственной формы входят ядовитые вещества, то упаковку печатают сургучной печатью. Если этикетку заказывают в типографии, то возможно включение предупредительных надписей:

- для микстур — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
- для мазей, паст, линиментов, глазных мазей и капель — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте»;
- для капель внутреннего употребления — «Хранить в защищенном от света месте»;
- для всех лекарственных форм — «Беречь от детей».

Возможно цветовое оформление предупредительных надписей, например, «Перед употреблением взбалтывать» на белом фоне зеленым шрифтом и т. д. Этикетку для ядовитых веществ оформляют фоном черного цвета с обозначением белым цветом надписей «Яд», «Обращаться с осторожностью».

После оформления приготовленной лекарственной формы она поступает к провизору-технологу, принявшему рецепт, и размещается или на вертушке или в шкафу (особенно для содержащих ядовитые и наркотические средства).

Провизор-технолог, получив для отпуска готовую лекарственную форму, должен еще раз проверить соответствие ингредиентов лекарственной формы, записанных в рецепте, обозначенным на упаковке; соответствие доз ядовитых и сильнодействующих веществ указанным

в Государственной фармакопее; номер на рецепте и номер на этикетке лекарственной формы; наличие подписей провизора-технолога, принявшего рецепт, фармацевта, изготовившего, и провизора-аналитика, проводящего контроль изготовленной лекарственной формы.

Закончив проверки, провизор-технолог выдает лекарственную форму подателю рецепта, дополнительно объяснив способ ее применения. Получение из аптеки лекарственной формы возможно после предъявления квитанции об оплате, жетона или чека, при их отсутствии возможна выдача после устного уведомления о владельце больного животного, записи его адреса и телефона. Бесквитанционную выдачу лекарства регистрируют в журнале.

Выдав лекарственную форму, провизор-технолог гасит бланк рецепта штампом «Рецепт недействителен» и оставляет его в аптеке. Бланк рецепта возвращают владельцу животного для очередного получения лекарственной формы, если в его правом верхнем углу имеется запись *Repetatur* (повторить). Если выписана в рецепте лекарственная форма длительного употребления, то бланк рецепта возвращают владельцу животного, но на обратной стороне ставят дату первичной выдачи лекарства. Общая продолжительность действия такого бланка — не более 2 месяцев, в течение которых возможно неоднократное получение из аптеки лекарственного средства.

Подотдел запасов постоянно контролирует наличие и потребность в лекарственных средствах и товарах ухода за животными, представляет заявки в соответствующие организации или пополняет запасы за наличный расчет. Заказы на ядовитые, наркотические средства и этиловый спирт оформляют на отдельных бланках на латинском языке.

В подотделе организуют работу по хранению лекарственных средств в соответствии с требованиями действующих инструкций и положений. Отдельно размещают ядовитые и сильнодействующие вещества и вещества общей группы, а также по способу применения (внутренние и наружные), физико-химическим свойствам (летучие, влагопитающие, кислородотдающие и др.), срокам хранения (краткосрочного, среднего, длительного). Систематизация хранимых средств более удобна по фармакологическим группам (средства для наркоза, психостимуляторы, местные анестетики и др.), по агрегатному состоянию (жидкие средства хранят отдельно от сыпучих, газообразных и т. д.), лекарственным формам. Никогда не располагают лекарственные средства в алфавитном порядке.

Обеспечение учреждений лекарственными средствами, содержащими ядовитые и сильнодействующие вещества, для ветеринарных

целей в плановом порядке осуществляется по договорам, заключаемым владельцами животных всех форм собственности и частными лицами с поставщиками системы Зоветснаб региона, производителями препаратов и зарубежными фирмами. В учреждениях за хранение ядовитых и сильнодействующих веществ ответственен руководитель или назначенное лицо из числа специалистов (фармацевтов, ветврачей, ветфельдшеров). Организация и частные лица не имеют права приобретать ядовитые и сильнодействующие вещества в организациях и у частных лиц, не имеющих лицензии на их реализацию.

Основным документом, регламентирующим сферу деятельности, связанную с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, является Федеральный закон № 3-ФЗ от 8 января 1998 г. «О наркотических средствах и психотропных веществах». Для хранения наркотических веществ предъявляют следующие требования:

1) смонтированная охранная сигнализация со звуковым/световым оповещением;

2) обязателен договор на охрану с ЧОП или вневедомственной охраной МВД;

3) стены помещения для хранения наркотических веществ требуют усиления внутренней решеткой 10×10 см с диаметром прутка 8 мм, а также, возможно, усиление решетками потребуется и для пола, и потолка. В приказе МВД/ФСН № 855/370 подробно изложены варианты стен, не требующие усиления внутренними решетками, но они представляются трудно реализуемыми;

4) входная дверь в помещение для хранения наркотиков должна быть 3-го класса защиты с двумя замками 3-го класса защиты;

5) для хранения наркотических веществ необходим сейф 3-го класса устойчивости к взлому, который прикрепляется к стене или полу;

6) входные двери в аптеку должны соответствовать 2-му классу защиты, или необходимо усиление решетчатыми раздвижными дверями;

7) все окна ветеринарной аптеки, расположенные на первом этаже, должны соответствовать 2-му классу защиты, т. е. необходимы решетки или защитные пленки.

На внутренней стороне дверок сейфа, в которых хранят наркотические и психотропные вещества, делают надпись с перечнем веществ. Особо ядовитые средства (мышьяковистый ангидрид, натрия арсенат кристаллический, ртути дихлорид, ртути оксиданид) хранят во внутреннем отделении сейфа.

Все работы по расфасовке веществ этой группы проводят в вытяжном шкафу с соблюдением правил личной гигиены. После окон-

чания рабочего дня (смены) шкафы и сейфы закрывают на замок, опечатывают или пломбируют. Ключи, сургучную печать (пломбир) хранит лицо, ответственное за хранение лекарственных средств.

Движение ядовитых и наркотических средств в аптеке контролируют предметно-количественным учетом в специальных журналах, заводимых на один год. На первой странице журнала приводят перечень препаратов, а затем для каждого препарата выделяют одну страницу (разворот), на которой отражают дату поступления препарата, поставщика, номер серии и срок годности, даты и количество выдачи (продажи) или списания. При списании средства с истекшим сроком годности комиссия с участием заведующего аптекой составляет акт, в котором указывает способ уничтожения. Этот акт подшивают к журналу.

Наркотические вещества учитывают в специальных книгах, пронумерованных, прошнурованных, скрепленных сургучной печатью и подписанных руководителем учреждения. Книги учета, приходно-расходные документы хранят в том же помещении в соответствующих шкафах или сейфах.

Один раз в месяц по состоянию на первое число комиссия или назначенное руководителем лицо проверяет наличие наркотических и сильнодействующих веществ. Результаты проверки сравнивают с книжным остатком, выведенным на основании приходно-расходных документов. Случаи значительных несовпадений фактических остатков с документальными разбираются с информированием органов внутренних дел.

Из системы Зооветснаба и ветеринарной аптеки получают ядовитые и наркотические вещества только по доверенности.

Аптека отпускает владельцам животных лекарственные формы, содержащие эти средства, по рецептам, оформленным с соблюдением необходимых требований.

Лекарственные средства, относящиеся к наркотическим и ядовитым веществам, в зависимости от лекарственной формы из ветеринарной аптеки отпускаются в целой фабричной упаковке, а на развес — в хорошо укупоренной стеклянной, фарфоровой, пластмассовой или полиэтиленовой упаковке. Тару опечатывают сургучной печатью или пломбируют. На каждой упаковке (в сигнатуре или на этикетке) должны быть обозначения: «Для ветеринарных целей», «Внутреннее», «Наружное», «Для инъекций» и т. д., а также наименование учреждения, изготовившего лекарственную форму, состав его, соответствие указанных в прописи рецепта веществ с выдаваемым.

мым в лекарственной форме, дата изготовления и подпись лиц, изготовивших, проверивших и отпустивших лекарственную форму.

Ядовитые и наркотические вещества с истекшим сроком годности описывают по акту и отправляют на переработку или уничтожают на месте путем сжигания. Эти действия оформляются актом.

Заведующий отделом, в состав которого входит подотдел запасов, осуществляет:

- 1) составление договоров, заказов-требований на лекарственные средства и изделия ветеринарного назначения с представлением их в снабженческие учреждения различных форм собственности;

- 2) контроль за наличием в аптеке необходимого ассортимента лекарственных средств и товаров;

- 3) прием товаров и хранение их в условиях аптеки; учет и отчетность движения товаров в аптеке; отпуск лекарственных средств другим учреждениям; выдачу лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения в торгово-розничную сеть (пункты, киоски, палатки, предпринимателям, реализаторам).

На провизора-технолога подотдела запасов возлагается:

- 1) приготовление для рецептурно-производственного подотдела концентрированных растворов, полуфабрикатов (настоев, отваров, настоек, наполнителей для порошков и др.);

- 2) распределение работы между фасовщицами и принятие от них фасованной продукции;

- 3) организация хранения товаров подотдела;

- 4) пополнение запасов товаров через участие в заявочной кампании и своевременное информирование заведующего отделом о наличии их на хранении;

- 5) участие в приеме товаров, поступающих в аптеку, и распределение их по местам хранения;

- 6) оформление документации по учету лабораторных и фасовочных работ в подотделе.

Фасовщицы подотдела запасов помогают провизору-технологу подотдела, осуществляя расфасовку и дозирование лекарственных средств; участие в приемке и распределении товаров внутри аптеки; поддержание чистоты помещений и оборудования; подготовку штангласов хранения лекарственных средств в подотделе и передачу их для работы в рецептурно-производственный подотдел.

Отдел готовых лекарственных средств и товаров осуществляет рецептурный и безрецептурный отпуск населению готовых лекарственных средств и форм промышленного и внутриаптечного производства, а также реализует товары ветеринарного назначения.

В ветеринарной аптеке отдел размещают в самостоятельном помещении или в торговом зале (зале обслуживания населения) вблизи рецептурно-производственного подотдела.

Оборудуют его типовой или специально изготовленной мебелью, удобной для работы и поддержания чистоты. Хранение готовых лекарственных средств аналогично организации работы в отделе рецептурно-производственном и запасов. Основная нагрузка в отделе возложена на провизора-технолога, принимающего рецепт или отпускающего готовую лекарственную форму без рецепта.

Принимая рецепт, в котором выписано готовое лекарственное средство, провизор-технолог проверяет правильность выписывания ингредиентов и соответствие формы выписывания требованиям по оформлению рецептов; сверяет дозировку, количество доз с обозначениями на упаковке; расценивает товар и после оплаты стоимости отпускает владельцу животного. На готовую лекарственную форму можно наклеить этикетку с обозначением способа применения. Если лекарственное средство разрешено отпускать без рецептов, то провизор-технолог уточняет у посетителя потребное количество лекарственного средства, расценивает его и после оплаты отпускает, объясняя способ и особенности применения животному.

При отпуске готовых лекарственных форм по рецептам большинство бланков возвращают владельцам животных вместе с товаром. Однако рецепты могут изыматься после отпуска товара и храниться в аптеке в течение одного года, если в лекарственной форме содержатся ядовитые вещества, этиловый спирт, средства одурманивающего действия, анаболические и наркотические средства в смеси с другими препаратами; в течение одного месяца, — если отпускаются лекарственные средства, содержащие психотропные, снотворные, антидепрессивные, нейролептические средства, стероидные гормоны, транквилизаторы, производные 8-оксихинолина препараты (хинозол, интестопан и др.), неопиоидные анальгетики (клофелин). По истечении срока хранения бланки рецептов уничтожаются.

Безрецептурный отпуск лекарственных средств и готовых лекарственных форм проводят неограниченно, кроме наркотических и психотропных средств из перечня, утвержденного Минздравом и Департаментом ветеринарии МСХ РФ. В перечень препаратов, отпускаемых без рецептов, входят производимые промышленностью и акционерными обществами, компаниями, фирмами средства в форме таблеток, ампул, мазей, суппозиторий, экстрактов, настоек, растворов и другие средства, используемые как болеутоляющие и антипиретические; ряд препаратов сердечно-сосудистого, гипотензивного, седатив-

ного действия; для лечения болезней желудочно-кишечного тракта, желчегонные, слабительные; для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний; витаминные и ферментные препараты; антисептические и противовоспалительные средства; средства, влияющие на тканевой обмен, рост, продуктивность и развитие животных и др. Без рецептов отпускают большинство лекарственных растений и лекарственных форм из них, различные минеральные воды, перевязочные и дезинфицирующие средства, изделия санитарии, предметы ухода и гигиены животных. В этом отделе ведут широкую продажу различных кормовых добавок для животных различных видов и возрастных групп, готовых противопаразитарных средств (ошейников, шампуней, аэрозолей). Отдел реализует справочную литературу по вопросам лекарствоведения в ветеринарной медицине; содержания, кормления и ухода; профилактики заболеваний и лечения больных животных. В отделе можно получить рекомендацию по оказанию первой помощи заболевшему или пострадавшему животному, а также узнать адреса лечебных ветеринарных учреждений различной формы собственности.

5.1.2. БЮДЖЕТНЫЕ АПТЕКИ

Бюджетные ветеринарные аптеки имеются в государственных ветеринарных учреждениях (станциях, поликлиниках, специализированных клиниках) района, города, области, республики. Это структурные подразделения учреждений и призваны обслуживать стационарных больных и проходящих поликлиническое обследование и амбулаторное лечение животных.

Основная задача таких аптек — обеспечение отделений, кабинетов, специалистов лекарственными средствами, перевязочными материалами, предметами ухода за животными и другими товарами ветеринарного назначения.

Аптека принимает заявки на лекарственные средства и товары ветеринарного назначения от подразделений и специалистов лечебного учреждения, корректирует их, таксирует, готовит лекарственные формы по прописи ветеринарного врача; контролирует качество изготовленных лекарственных форм и отпускает их отделениям и специалистам лечебного учреждения. Обеспечивает также отделения и специалистов готовыми лекарственными средствами промышленного производства, перевязочными материалами, предметами ухода за животными, инструментарием и другими товарами ветеринарного назначения.

Аптеки ветеринарных учреждений, решая проблемы покрытия бюджетного дефицита, стали готовить наиболее широко используемые лекарственные формы (растворы, мази, сложные порошки и др.) и реализовывать их населению.

Аптека информирует специалистов учреждения о наличии лекарственных средств, их фармакотерапевтическом действии и возможной замене временно отсутствующих; изучает наиболее используемые лекарственные формы с целью проведения внутриаптечных заготовок и фасовок. Аптека имеет постоянный запас вакцин и сывороток, бактериальных препаратов, используемых на бесплатной и платной основе для профилактики и лечения инфекционных болезней животных зоны обслуживания.

Аптека организует отвечающее требованиям хранение лекарственных средств, располагая для этого необходимыми помещениями, оборудованием, условиями (сейфы, шкафы, стеллажи и др.). В аптеках станций по борьбе с болезнями животных, ветеринарных лечебниц и клиник ядовитые лекарственные средства независимо от лекарственной формы (кроме серебра нитрата в карандаше) хранят с соблюдением требований, предусмотренных «Правилами». Их хранят в сейфах, металлических или обитых железом деревянных шкафах под замком. Окна аптеки оборудуют металлическими решетками.

Ветеринарные учреждения, в которых отсутствуют бюджетные аптеки (участки и пункты), а также другие организации и учреждения независимо от формы собственности не имеют права хранить наркотические и психотропные лекарственные вещества в чистом виде, а также изготавливать из них лекарственные формы для ветеринарных целей. Сильнодействующие вещества в этих учреждениях хранят в соответствии с требованиями настоящих Правил. При отсутствии специального помещения хранение таких лекарственных форм на ферме и отделении хозяйства недопустимо.

Бюджетная аптека не имеет права продавать (передавать) для реализации частным предпринимателям лекарственные формы, содержащие наркотические и психотропные вещества. Даже если предприниматель имеет лицензию на право реализации товаров ветеринарного назначения, реализация им лекарственных форм, содержащих наркотические и психотропные вещества, преследуется по закону. Контролирует соблюдение этого пункта «Правил» госветинспектор местности (региона).

Бюджетная аптека для обслуживания зоны животноводства чаще нарабатывает для хранения лекарственные формы повышенного спро-

са по наиболее повторяющимся прописям. Делать такие заготовки впрок помогает технологическое оборудование (весовая аппаратура, смесители, приспособления для автоматического розлива воды и др.), наличие реактивов и приборов для проверки качества изготовленных лекарственных форм, сейфов и шкафов для организации их хранения. Бюджетная аптека должна иметь ГФ, нормативную документацию Департамента ветеринарии по лекарственным средствам, другую справочную литературу, а также прейскуранты цен, договоры на закупку фармацевтической продукции и договоры на реализацию готовой продукции ветслужбе хозяйств.

Штат бюджетной аптеки ветучреждения ограничен наличием заведующего, функции которого выполняют провизоры, фармацевты, ветеринарные врачи и ветеринарные фельдшеры, и ветеринарного санитаря, который вместе с заведующим участвует в приготовлении лекарственных форм и поддерживает чистоту в помещениях аптеки.

Заведующий аптекой несет материальную ответственность, подчиняется в своей деятельности руководителю ветеринарного учреждения, организует работу по своевременному и качественному обеспечению отделений, кабинетов, ветеринарных специалистов и владельцев больных животных, находящихся на стационарном или амбулаторном лечении лекарственными средствами и другими товарами ветеринарного назначения. Он обеспечивает наличие полного ассортимента лекарственных средств, включая биопрепараты, в пределах имеющихся нормативов; создает необходимые условия для хранения и изготовления лекарственных форм, осуществляет их правильный отпуск внутри учреждения и населению, контролирует правильное использование, хранение и учет отпущенных лекарственных форм специалистами. О вскрытых нарушениях в движении лекарственных форм информирует руководителя учреждения.

Если бюджетная аптека распространяет свою деятельность и на ветеринарную службу хозяйств, кооперативов, фермеров, то заведующий имеет право контроля правильности использования и хранения полученных из аптеки лекарственных форм.

Режим работы бюджетной аптеки регламентируется правилами внутреннего распорядка.

Особую группу представляют бюджетные аптеки ветеринарных научно-исследовательских институтов и научно-исследовательских станций, которые наряду с приготовлением лекарственных форм для животных стационара осуществляют приготовление их и для научно-исследовательских целей. Обычно там используют новейшие лекарственные средства и готовят лекарственные формы по новым технологи-

ям. Эти учреждения имеют право приобретать, хранить и перерабатывать ядовитые и наркотические средства при условии организации их хранения в соответствии с вышеуказанными Правилами. Объемы приобретаемых аптеками научно-исследовательских учреждений наркотических и психотропных веществ должны соответствовать утвержденным планам НИР, а в учебных заведениях (академиях и университетах) объем расходуемых веществ этих списков должен соответствовать утвержденным учебным программам и тематическим планам НИР.

Правила работы с наркотическими и психотропными веществами распространяются и на ветеринарные научно-исследовательские и учебные заведения. Если в этих учреждениях объем работы с такими веществами небольшой, то допускается их хранение в помещении с другими медикаментами и реактивами, но в отдельных сейфах, металлических или обитых железом деревянных шкафах или ящиках под замком. Хранение этих средств в аудиториях и выдача в руки студентам не допускается.

Лекарственные средства, относящиеся к наркотическим или психотропным и необходимые для работы в ветеринарных научно-исследовательских и учебных заведениях, подлежат предметно-количественному учету по специальным формам.

Особенностью работы аптек таких учреждений является то, что они в меньшей мере готовят распространенные лекарственные формы и используют готовые лекарственные средства промышленного производства, но зато весьма разнообразна индивидуальная рецептура и технология приготовления не всегда традиционна. Связано это с тем, что научно-исследовательские учреждения проводят работу с новейшими средствами отечественного и импортного производства, клинические испытания по заданиям Центра сертификации ветеринарных препаратов, научно-исследовательские работы по отечественным и межгосударственным темам.

Фармацевтическую деятельность бюджетных аптек контролирует государственный ветеринарный инспектор региона (района, города и т. д.) и территориальная производственная лаборатория Центра сертификации ветеринарных препаратов.

5.1.3. МЕЛКОРОЗНИЧНАЯ АПТЕЧНАЯ СЕТЬ

Мелкорозничная аптечная сеть ветеринарных препаратов и товаров ветеринарного назначения включает аптечные пункты, аптечные киоски, предпринимателей-реализаторов и фермеров.

Аптечные пункты. Они являются филиалами внебюджетных ветеринарных аптек или образуются при ветеринарных участках сельскохозяйственных предприятий. Основная задача их — реализация владельцам животных ветеринарных препаратов и товаров ветеринарного назначения. В перечень товаров, реализуемых этими пунктами, входят готовые лекарственные средства и лекарственные формы, которые разрешено реализовывать без рецептов, а также лекарственные средства, разрешенные для выписывания заведующими ветучастками, даже имеющими среднее специальное образование.

Заведующие ветучастками обычно совмещают должность с заведением аптечным пунктом. Если аптечный пункт — филиал внебюджетной аптеки, то заведующего пунктом назначают по контракту (договору найма) на определенный срок (от 1 до 5 лет), а заведующего ветучастка, совмещающего работу с заведением аптечным пунктом, назначает на должность госветинспектор района, даже возможно на конкурсной основе. Заведующий аптечным пунктом принимает на себя полную материальную ответственность, организует учет поступления и расхода товароматериальных ценностей, хранение готовых лекарственных средств и лекарственных форм в соответствии с требованиями ГФ и Правилами на ветеринарные препараты.

В состав лекарственных форм, реализуемых аптечным пунктом, могут входить ядовитые и сильнодействующие средства, за исключением наркотических. При реализации таких лекарственных форм обязателен предметно-количественный учет. Если на эти препараты были выписаны ветеринарным врачом рецепты, то после отпуска лекарственных форм рецепты остаются в аптечном пункте. Другие товары ветеринарного назначения аптечный пункт реализует без ограничения и ведет финансовый учет их движения.

В аптечном пункте возможен прием рецептов с последующей передачей их в ветеринарные аптеки для изготовления лекарственной формы. При этом владелец животного обращается в аптеку только за получением готовой лекарственной формы. Прием и регистрация рецептов в аптечном пункте идентичны аналогичной работе в аптеке. Заведующий аптечным пунктом изучает движение лекарственных средств в зоне обслуживания, информирует аптеку о целесообразности заготовок группы лекарств, наиболее часто используемых для ветеринарных целей, и об определенном запасе их на пункте для последующей реализации.

Аптечные киоски. Работают в местах наибольшей реализации лекарств и товаров ветеринарного назначения (ярмарки, базары, вокзалы и т. д.). Открывают их и обеспечивают товарами ветеринарные

аптеки любой формы собственности, акционерные общества и фирмы, имеющие лицензию на реализацию данного вида продукции. Киоски реализуют лекарственные средства и лекарственные формы, разрешенные к отпуску без рецептов, а также другие товары ветеринарного назначения (предметы санитарии, ухода за животными, кормовые добавки, ростостимулирующие средства и др.).

Руководит работой киоска ветеринарный специалист со средним образованием или с годичной подготовкой. Он не только реализует готовую продукцию, но и изучает спрос населения на ветеринарные препараты, о чем информирует учреждение, организовавшее работу киоска. В процессе работы отвечает за материальные ценности, сохранность реализуемых препаратов и других товаров, следит за сроком годности лекарственных средств, дает первичную консультацию покупателю о реализуемых лекарственных средствах, разъясняя правила и способы их применения. В зависимости от объемов реализации товаров к работе в киоске могут привлекаться продавцы-реализаторы. Продавец в контакте с руководителем киоска занимается реализацией товаров, постепенно осваивая знания, необходимые для работы в киоске. Продавец не несет ответственности за использование лекарственных средств потребителем, однако обязан дать пояснения по особенностям хранения лекарственных средств в домашних условиях.

5.2. ЭКОНОМИКА АПТЕЧНОГО ДЕЛА

В условиях рыночных отношений экономические показатели развития производства — забота не государства, а в первую очередь предприятия, производящего фармацевтическую продукцию, и аптеки, реализующей лекарственные средства.

В формирующейся структуре ветеринарной фармации — ветеринарных аптеках основу экономики составляют организация учета и планирования движения товароматериальных ценностей, а для ветеринарного специалиста — максимальная эффективность лечебно-профилактического действия лекарственных средств при минимальных затратах финансовых средств.

5.2.1. УЧЕТ В ВЕТЕРИНАРНОЙ АПТЕКЕ

Независимо от источников финансирования (собственные или оборотные средства, кредиты банка) организация учета движения товароматериальных ценностей в ветеринарной аптеке составляет основу стабильного развития.

Учет предусматривает:

- контроль за реализацией лекарственной продукции с изучением спроса и предложений покупателей, своевременным пополнением запасов расходуемого сырья и предотвращением запасов нерасходуемой части лекарственных средств;
- контроль за сохранностью оборудования и материалов, предотвращение их преждевременного износа;
- контроль за мерой труда, максимальным использованием рабочего времени;
- совершенствование системы самофинансирования, изыскание резервов повышения рентабельности производства.

Формы учета. Различают статистический, оперативно-технический и бухгалтерский учеты.

Статистический учет для внебюджетных ветеринарных аптек не является важнейшим организующим звеном, но он необходим для учета по рецептуре, составления информации о реализации лекарственных средств по группам и сведений о численности и составе штата, а непосредственно для предприятия — для составления текущих и перспективных планов.

Оперативно-технический учет предусматривает получение текущих показателей деятельности учреждения (расход дефицитных материалов за рабочий день, число обращений в аптеку за временной период и др.) и внесение коррективов в планирование работы на основе полученных результатов.

Бухгалтерский учет осуществляет регистрацию и документальное оформление финансово-хозяйственных операций, связанных с поступлением и расходом денежных средств. Бухгалтерский учет — это обработка первичной документации (товароматериальные ценности по составу и размещению, источники их образования, целевое назначение средств, оборотные и сальдовые ведомости, инвентаризация товарных, материальных и денежных средств), составление оперативной, плановой и перспективной информации о развитии производства, укрепление хозяйственного расчета, режима экономии и сохранности собственности предприятия.

Учет осуществляют по показателям натуральным (количество рецептов, ядовитых и наркотических средств, тарных ресурсов и др.), трудовым (затраты времени на приготовление различных лекарственных форм, нормирование работы сотрудников) и финансовым, регулирующим деятельность предприятия (движение материальных ценностей, затраты труда, неиспользованные резервы, внутрихозяйственные накопления и др.).

Любая форма учета связана с письменным подтверждением информации (отчеты, акты, ведомости, докладные и др.). Эти документы имеют правовое значение.

Несмотря на обилие учетных документов, их можно объединить по группам:

- регистрирующие операции — кассовые (чеки), товарные (накладные), банковые (платежные поручения), расчетные (ведомости);
- целевого назначения (приказы, распоряжения, доверенности, счета-фактуры, ордера);
- типовые — межотраслевые (приходные и расходные ордера, банковские документы, договоры) и ведомственные (книга учета ядов, книга учета рецептов);
- по содержанию — первичные (кассовый ордер, приемосдаточный акт), сводные (отчет о полученном товаре за день, кассовый отчет);
- по срокам информации — разовые (одна операция), накопительные (ведомости, реестры, прайсы);
- по диапазону использования — внутренние (приказы, сводки, авансовые отчеты и др.), внешние (платежные поручения, договоры, прайсы и др.).

Первичные документы определяют деятельность учреждения. Они оформляются как на типовых бланках межведомственных форм, так и на внутриведомственных бланках. Независимо от формы собственности учреждение работает только по типовым учетным документам и не имеет права разрабатывать и использовать свои формы учета, не поддающиеся при контрольных проверках считке на дискету компьютера, магнитную ленту и бумажный носитель средств вычислительной техники при автоматизированном бухгалтерском учете.

В первичном документе учета указывают реквизиты: наименование документа, код, дату составления, содержание, показатели (количество, сумма), ответственных за операцию, личные росписи. Возможно включение в документ его номера, названия предприятия и его адреса, реквизитов договорных документов, оснований для совершения операции (законы РФ, постановления правительства, приказ министерства и др.). Оформленные первичные документы подлежат регистрации, а поступающие в бухгалтерию — проверке.

Информация первичных документов учета может быть занесена на дискету компьютера и быть накопительной при повторном внесении аналогичной в определенные сроки. Первичные учетные документы, поступившие в бухгалтерию, после проверки гасятся штампами: «Получено», «Оплачено», что исключает их повторное использование. В материальных и финансовых документах исправления

недопустимы. Такие документы гасят штампом «Испорчен» и только после этого выписывают новый документ.

Первичные документы учета регистрируют и включают в документооборот предприятия. Их помещают в конкретные папки, исполняют в соответствии с графиком, хранят положенный срок, сдают в архив на длительное хранение. В папках документы располагают в хронологическом порядке.

На основе документов первичного учета формируется хозяйственный учет в ветеринарной аптеке, который может быть централизованным, децентрализованным и смешанным.

Централизованный учет связан с оформлением документации на основании показателей, представляемых материально ответственными сотрудниками аптеки за конкретный период (декада, месяц, квартал). Эти данные представляют в бухгалтерию аптеки, учреждения (для бюджетных аптек), акционерного общества, компании, фирмы.

Децентрализованный учет характерен для внебюджетных аптек, имеющих самостоятельный баланс, расчетные и специальные счета в коммерческих банках. Такая аптека представляет в организации (налоговые, банковские, местную администрацию) законченный бухгалтерский баланс. Смешанный учет возможен для учреждений, основанных на средствах разных форм собственности (государственно-акционерных, например Росзооветснабпром и его отделения в регионах).

Хозяйственный учет должен:

- 1) достоверно отражать в учетной документации все виды деятельности учреждения (торговую, производственную, финансовую, хозяйственную);
- 2) документально подтверждать наличие оборудования, инвентаря, товароматериальных и денежных средств;
- 3) предупреждать порчу и незаконное использование другими лицами или организациями технологического оборудования, гарантировать сохранность материальных и денежных средств;
- 4) обеспечить высокий уровень дисциплины (штатной, финансовой, кассовой), безусловное выполнение обязательств (налоговых, банковских, социальных);
- 5) контролировать нормативные расходы в производственной и хозяйственной деятельности;
- 6) вскрывать недостатки и принимать корректирующие решения;
- 7) своевременно информировать вышестоящие организации (местную администрацию, налоговую инспекцию, банк, производствен-

ное объединение, акционерное общество, фирму) путем представления отчетов, справок, информации по утвержденным формам;

8) анализировать деятельность предприятия за конкретный срок (месяц, квартал, год) и помогать текущему и перспективному планированию развития.

На основе хозяйственного учета формируется балансовый учет, который определяет конкретные размеры финансовых средств для внутрихозяйственной (приобретения, заработная плата, социальные мероприятия) и внешней (расчеты с банками, налоговые платежи, зарплата привлеченных лиц и др.) деятельности.

Во внебюджетных ветеринарных аптеках бухгалтерский баланс складывается из показателей отдельных форм учета: рецептуры, движения товароматериальных ценностей, денежных средств и расчетных операций, основных средств, труда и заработной платы и других показателей.

Учет рецептуры. Это один из важных показателей эффективности работы аптеки. Внебюджетные ветеринарные аптеки в основном реализуют лекарственные средства и лекарственные формы владельцам животных, реже — для лечебных ветеринарных учреждений. Подсчитав количество рецептов (по рецептурному журналу, чекам или квитанционной книжке) за месяц и общую стоимость отпущенных по ним лекарств, можно определить среднюю стоимость одного отпущенного средства (C) по формуле

$$C = T_{ap} : A,$$

где T_{ap} — товарооборот по амбулаторной рецептуре; A — количество рецептов за месяц.

Аналогичным путем можно подсчитать стоимость одного готового лекарственного средства (промышленного или внутриаптечного производства), отпускаемого как по рецептам, так и без рецептов, учет которых в аптеках ведут по чекам. Эти расчеты позволяют иметь не только один из учетных показателей, но и контролировать сложность рецептуры, связанной с использованием в лекарственной форме более эффективных, дефицитных и дорогостоящих препаратов.

Кроме того, по количеству рецептов определяют объем работы аптеки, численность штатного персонала, оплату труда, планируют перспективное развитие учреждения. Однако учет рецептуры не предусматривает учета трудозатрат при изготовлении лекарственной формы (большое или малое количество ингредиентов в лекарственной форме, степень их растворимости, использование дополнительных компонентов для осуществления совместимости ингредиентов,

использование средств механизации и условий хранения), а также мало влияет на экономические показатели развития учреждения.

Учет движения товароматериальных ценностей. Учитывают поступающие и расходующие основные и малоценные лекарственные средства, оборудование, тару, товары ветеринарного назначения и др.

В аптеку товары поступают из системы Зооветснаба, акционерных обществ и фирм, закупаются у населения (лекарственное растительное сырье) и многих других источников.

При получении по доверенности товара на складе торгующего учреждения представитель аптеки устанавливает соответствие наименования, вида, цены и количества данным сопроводительных документов. Если товар упакован в тару торгующей организации, то товар принимают по количеству мест и массе брутто. Эти записи заносят в сопроводительные документы. По этим же показателям товар принимают в аптеке на хранение. Получение ядовитых и наркотических средств осуществляют по отдельной доверенности, которая остается на хранении в отделе склада. Если эта доверенность не была использована, то ее сдают на следующий день заведующему аптекой.

Если товар в аптеку доставлен транспортом торгующей организации, то в аптеке его принимают по сопроводительным документам с регистрацией количества мест и массе брутто. Если имеются расхождения, то их заносят в сопроводительные документы и в дальнейшем согласовывают с поставщиком.

При приеме товара на железнодорожной станции (в аэропорту, речном или морском флоте, автостанции) устанавливают соответствие количества мест и массы брутто, указанных в транспортных накладных, фактическому наличию. При несоответствиях или сомнениях представитель аптеки требует вскрытия грузовых мест. При установлении недостачи, боя, порчи, подмены составляют коммерческий акт для предъявления претензий транспортному предприятию. Товары, не соответствующие заявленным или испорченные, аптека не принимает.

Поступивший в аптеку товар проверяют по количеству и устанавливают соответствие качества. Фактически принятый товар по количеству, цене за единицу и общей стоимости должен соответствовать данным сопроводительных документов. У каждой единицы товара должна быть маркировка с указанием предприятия-изготовителя, названия препарата, номера серии, срока годности, номера госконтролера или контролера акционерного общества (фирмы), активности препарата (мг, ЕД, ЛЕД, КЕД, ИЕ и др.). При несоответствиях приемная комиссия составляет акт, в котором фиксирует недостачу,

бой, брак, порчу, подмену товаров, с последующим представлением одного экземпляра в организацию, поставившую товароматериальные ценности.

Поступившие в аптеку и оприходованные товары регистрируют в учетной документации по группам в ценах розничных и оптовых. Группами учета могут быть медикаменты и химические товары, перевязочные средства, предметы ухода за животными, кормовые добавки и ростостимулирующие средства и др. В группе учета заводят карточки на конкретное лекарственное средство (особенно на ядовитые, наркотические средства и этиловый спирт), в которых указывают номенклатуру, количество и расход препарата. Средства с ограниченным сроком хранения заносят в специальный журнал.

С учетом расходов, связанных с доставкой товаров, организации их хранения и переработки, аптека вправе внести коррективы в стоимость препаратов и лекарственных форм, изготовленных из них.

Товары, поступившие в аптеку, реализуют или в готовых лекарственных формах промышленного производства, или в результате внутриаптечной переработки в лекарственные формы индивидуального изготовления, а также они могут быть реализованы в другие учреждения по оптовым ценам. Расходами считают потери товаров в процессе хранения, списание лекарственных средств с истекшим сроком годности, безвозмездную передачу товаров другим организациям в зависимости от обстоятельств.

Аптека реализует лекарственные формы (готовые или после внутриаптечной переработки) по рецептам или без рецептов индивидуальным владельцам животных, передает для реализации киоскам, пунктам, предпринимателям, снабжает ими фермеров. Реализацию лекарственных средств по рецептам отражают в изымаемых рецептурных бланках, записях в рецептурном журнале или квитанционной книжке и в журнале учета рецептуры. Итогом рабочего дня (смены) служат подсчеты количества рецептов и суммы, оплаченной за реализованные лекарственные формы. Если используют квитанционную книжку, то остающийся корешок является основанием учета расходов лекарственных средств.

При реализации через мелкорозничную сеть (пункты, киоски, предприниматели, фермеры) учет расходов товаров определяют денежной выручкой, сдаваемой в кассу аптеки по установленному графику и оформляемой приходными кассовыми ордерами, товарными отчетами мелкорозничной сети, включаемыми в отчет аптек.

Безрецептурный отпуск готовых лекарственных форм и товаров ветеринарного назначения проводят в отделах безрецептурной про-

дажи, подразделениях аптеки, таких как аптекарский магазин. Формой учета являются чеки, сверяя суммы которых с наличной выручкой, определяют эффективность работы.

Оптовая реализация товаров ветеринарной аптекой другим учреждениям и лицам возможна по требованиям-накладным или счетам-фактурам. Эти документы регистрируют в журнале учета оптовой торговли, в котором учреждения записывают в алфавитном порядке, а на странице конкретного учреждения записи (дата, объем товара, сумма, платежное поручение) ведут в хронологическом порядке. В течение месяца аптека ведет реестр реализации товаров другим учреждениям. На основании реестра в конце месяца составляют оборотную ведомость, в которой приводят наименование учреждения, стоимость отпущенных товаров, остаток задолженности на начало и конец месяца. Объем остающейся задолженности на начало нового месяца согласовывается с покупателем, но он не должен превышать сумм договорных обязательств сторон, ориентиром которых может быть сумма не более однодневной выручки при оптовой продаже.

Внутриаптечная убыль товаров естественна. Это заготовка концентратов, смесей, водных и спиртовых извлечений из растительного сырья и других ингредиентов, необходимых для последующего включения в лекарственные формы. Учитывают при этом объемы и количество израсходованных товаров. Если расходуются ядовитые, наркотические вещества и этиловый спирт, то ведут предметно-количественный учет. Возможны потери лекарственных средств при фасовочных работах, но они не должны превышать нормативных показателей. Расходы материалов на хозяйственные нужды аптеки (стирка спецодежды сотрудников, дезинфекция, антисептика и асептика помещений и рук провизоров и фармацевтов и др.) необходимы. Объемы расходуемых материалов (мыло, сода, стиральные порошки, отбеливатели и др.) устанавливают для каждого подотдела и сотрудника аптеки. Расходуемые материалы заносит в журнал материально ответственное лицо, а в конце месяца списывает израсходованное по акту.

В процессе работы возможны бой, порча, брак лекарственных средств и форм, а также товаров ветеринарного назначения. В момент установления эти потери фиксируют составлением акта на товары, пришедшие в негодность. Если потери не связаны с деятельностью сотрудника, то их списывают, а при установлении виновности возлагают материальную ответственность на допустившего их, предварительно взяв с него объяснительную. После утверждения акта на списание товароматериальных ценностей, пришедших в негодность, они

подлежат уничтожению, о чем составляют акт с указанием способа уничтожения. Акт подписывают участвующие в уничтожении товаров сотрудники аптеки.

Списывают по акту и в дальнейшем уничтожают лекарственные средства с истекшим сроком хранения. Это списание идет в пределах утвержденных Департаментом ветеринарии нормативов, а сверхнормативное списание оформляется актом и считается недостачей товароматериальных ценностей в аптеке.

Чаще к внеплановым потерям относят безвозмездную передачу товаров другим организациям. Возникновение острого инфекционного заболевания, случаи массового отравления или травматизма животных и иные непредвиденные обстоятельства требуют принятия оперативных и эффективных мер помощи. В этих случаях традиционные пути реализации (счета, платежные поручения, доверенности и др.) неприемлемы. Аптека вправе оказать действенную оперативную помощь, а осуществленные затраты отнести или на внутрихозяйственные нужды, естественную убыль или в дальнейшем решать вопрос компенсации затрат. Документально передачу товаров оформляют актом об изъятии их с хранения, по которому составляют товарный отчет и отчет аптеки.

Внутриаптечная передача товаров не отражается на общем балансе аптеки. Если для одного отдела переданные товары будут включены в графу убыли, то для другого — в графу прибыли. В месячном отчете отдела будет движение материальных средств, а в отчете аптеки общие цифры будут стабильны.

Движение лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения (приход, расход) составляют основу движения материальных ценностей аптеки. Но в обороте товароматериальных ценностей участвуют малоценные или медленно оборачивающиеся товары, учет движения которых влияет на составление финансового плана и плана оборота денежных средств.

В номенклатуре таких товаров значится тара, предназначенная для перевозки и хранения товаров. Она может быть многооборотной, используемой для многократной перевозки товаров (бочки, баллоны, канистры, ящики и т. д.), инвентарной, используемой в аптеке для хранения товаров и не подлежащей продаже, передаче, возврату (коробки, штангласы, бутылки и др.) и однооборотной, предназначенной для однократного отпуска товаров (упаковочный материал) и списываемой по акту по мере расходования. Движение тары отражается в накладных, актах, товарном отчете.

К малоценным материалам, расходуемым аптекой, можно отнести пробки, этикетки, капсулы, различные виды бумаги, используемой в фармацевтике (пергаментная, воощеная, фильтровальная), дезинфицирующие и моечные средства и др. Приходят эти материалы на основании счетов, накладных, товарных чеков (из торговой сети). Учитывают их на карточках учета материалов склада и в оборотных ведомостях, а их движение отражают в товарном отчете по стоимости приобретения. Списание израсходованных малоценных вспомогательных материалов оформляют справкой (или актом), составляемой материально ответственным лицом. Списание малоценных материалов возможно при установлении для учреждения годового норматива, объем ежемесячного списания которого составляет двенадцатую часть от годового.

В расходную часть движения товароматериальных ценностей аптеки следует отнести затраты на приобретение лекарственного растительного сырья. Его принимают в полностью подготовленном виде (классифицированное, чистое, сухое) по приемной квитанции. Приемная квитанция и кассовый ордер прикладывают к отчету материально ответственного лица. Если сырье продает организация (агрофирма, акционерное общество по заготовке лесопродукции, школа), то его учитывают в номенклатурно-количественном и суммовом выражении, а расчеты ведут по безналичным платежам. Учет сырья ведут по заготовительной стоимости.

Движение лекарственного растительного сырья (продажа перерабатывающим фармацевтическим предприятиям, внутриаптечное использование, продажа населению, списание пришедшего в негодность при хранении и т. д.) документально оформляется и находит отражение в товарном отчете и отчете аптеки.

К другим материальным ценностям аптеки, движение которых должно быть документально подтверждено, относят твердое, жидкое и газовое топливо, горюче-смазочные материалы, запчасти для транспорта, строительные материалы, лабораторных животных и корма для них, электроэнергию, водоснабжение, системы канализации и утилизации материалов. На все эти виды затрат в аптеке составляют нормативные показатели (на месяц, квартал, год), контроль за соблюдением которых осуществляют в номенклатурно-количественно-суммовом выражении на карточках складского учета и в оборотной ведомости, по путевым листам, требованиям, накладным, актам и т. д., показатели которых включают в товарный отчет и отчет аптеки. Контроль за движением этих материальных ценностей ведет бухгалтер-

рия аптеки, а при ее отсутствии — бухгалтерия вышестоящей организации (акционерного общества, фирмы).

К расходу товароматериальных ценностей аптеки относятся продажа (передача) лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения в мелкорозничную сеть. Если договорные обязательства предусматривают поступление средств от реализации в мелкорозничной сети в аптеку, то объемы реализации включают в товарооборот аптеки. На товары, передаваемые для реализации в киоски и пункты, функционирующие по торговой лицензии аптеки, выписывают накладные-требования, а на товары, продаваемые предпринимателям и фермерам, оформляют счета-фактуры, оплачиваемые по перечислению или за наличный расчет. Данные отчета-фактуры и платежного поручения или чека при наличной оплате включают в товарный отчет и отчет аптеки.

Только в сети мелкорозничной торговли, подотчетной аптеке, при движении товароматериальных ценностей могут быть остатки нереализованных товаров на конец месяца, которые остаются в общем балансе товаров аптеки. Если товары реализуют в мелкорозничную сеть, не подотчетную аптеке, то их списывают с баланса в количественном (объемном) выражении, а поступившие денежные средства включают в приход (прибыль) предприятия. Предприниматели и фермеры, приобретающие товары в аптеке или других торгующих организациях за личные средства, не ведут приходно-расходных документов учета. Исключение составляют лекарственные средства списка Б, учет движения которых в большей степени связан не с экономическими показателями, а с профилактикой их негативной роли при небрежном обращении с ними.

Учет движения финансовых средств. Одна из форм учета движения финансовых средств в аптеке — ведение кассовых операций. Их ведет кассир или сотрудник (провизор, фармацевт, продавец), уполномоченный (по приказу, трудовому соглашению, контракту) руководителем аптеки или учреждения, в составе которого функционирует аптека. Кассир обеспечивает сохранность денежных средств и правильное ведение всех кассовых операций: ведет расчеты с покупателями товаров; изучает ассортимент товаров аптеки и цены на них; обеспечивает исправную работу кассового аппарата и наличие в нем контрольной и чековой лент; записывает показания счетчиков; переводит нумераторы на нули; устанавливает дататор; подсчитывает стоимость товаров покупателя и получает за них деньги; печатает чек, выдает сдачу, возвращает деньги по неиспользованному чеку; подсчитывает и сдает выручку в установленном порядке; ведет кассовую

книгу и составляет кассовый отчет. Кассир или лицо, исполняющее его обязанности, должен знать первичную кассовую и банковскую документацию; правила расчета с покупателями, порядок получения, хранения и выдачи денежных средств и ценных бумаг; ведение кассовой книги; составление кассовой отчетности; правила работы на контрольно-кассовом аппарате, счетных машинках, калькуляторах и счетах; устройство кассового аппарата; ассортимент и цены на товары аптеки; отличительные признаки российских денежных знаков; правила пожарной безопасности и техники безопасности. Кассир не имеет права передавать свои обязанности другому лицу без письменного распоряжения руководителя аптеки. Обязанности кассира не имеют права исполнять работники бухгалтерии или лица, пользующиеся правом подписи банковских расчетных документов.

Основные операции в кассе — приходные и расходные. Приходные операции связаны с получением наличной выручки за реализованные аптекой товароматериальные ценности. Выручку получают через кассовый аппарат или по пронумерованным чекам. Полученную за рабочий день (смену) выручку фиксируют в журнале кассира-операциониста и сдают в установленном порядке. Не должно быть расхождений наличной суммы с показаниями кассового счетчика. Одной из мер, предупреждающей ошибки и погрешности в работе кассира, является комиссионное (заведующий аптекой или уполномоченное лицо и кассир) заполнение кассовой ленты в начале и в конце рабочего дня информацией (номер кассового аппарата, дата, начало (конец) работы, показания контрольного и суммирующего счетчиков). Записи заверяют подписями и заносят в журнал кассира-операциониста. В конце рабочего дня подсчитывают чеки отделов, упаковывают их, на пакете указывают количество чеков, сумму выручки, подпись подсчитавшего чеки, дату. Пакеты с чеками хранят не менее 30 дней у материально ответственного лица. Переданные в бухгалтерию пакеты с чеками и контрольными лентами кассовых аппаратов хранят до плановой инвентаризации, после которой через 15 дней уничтожают по акту.

К приходным кассовым операциям дополнительно относятся: получение выручки за реализацию товаров через мелкорозничную сеть; возврат подотчетных сумм; поступления из банка сумм на выплату заработной платы, социальных пособий, гонораров, премий; оплата материальных ценностей, выданных аптекой напрокат организациям или частным лицам; спонсорские средства для развития учреждения.

Основной расходной операцией в кассе является сдача полученных за рабочий день наличных средств по инстанции: владельцу аптеки, бухгалтерии вышестоящей организации или инкассатору банка. При этом деньги сортируют по купюрам, пересчитывают, укладывают в специальную сумку (для инкассатора) или пакет для передачи. Для банка готовят сопроводительную ведомость (один экземпляр ее укладывают в сумку), а для других инстанций — приходно-расходный ордер. Сумку инкассатора пломбируют пломбиром аптеки, а пакет с деньгами опечатывают сургучной печатью. В редких случаях возможен перевод денег по почте с оформлением квитанции отделения связи.

Кассир выплачивает сотрудникам все виды денежного довольствия — заработную плату, пенсии, премии, гонорары, пособия, на что составляют платежную ведомость. Разовые выдачи денег на зарплату из кассы возможны по расходным кассовым ордерам. Кроме того, касса выдает наличные деньги на хозяйственные нужды, служебные командировки; возвращает залоговые суммы; оплачивает лекарственное растительное сырье и посуду, приобретаемые у населения, а также транспортные расходы и другие услуги. На все виды расходов оформляют документы: расходные кассовые ордера, квитанции, товарный отчет, счета, кассовый отчет.

Приход и расход аптеки находит отражение в кассовой книге, которая должна быть соответствующим образом оформлена: прошнурована, пронумерована (постранично), скреплена сургучной печатью и подписана руководителем и бухгалтером (главным) аптеки или вышестоящей организации. В кассовой книге записи ведут в двух экземплярах под копирку, у них один номер, второй экземпляр открывает кассир для отчета. Возможные исправления в кассовой книге подтверждаются росписью кассира и бухгалтера. Итогом работы за день в кассовой книге остается подсчет сумм. При малом обороте денежных сумм итоговые подсчеты могут быть перенесены по достижении установленной суммы. Денежные суммы отделов должны соответствовать показаниям счетчиков кассовых аппаратов, записанным в книге кассира. На всех этапах движения наличных денежных средств (в кассе, при транспортировке из банка, из вышестоящей организации, передаче инкассатору, сдаче в бухгалтерию другой организации или владельцу аптеки) должна быть обеспечена ответственность за сохранность и документальная подтвержденность сумм.

Деньги, остающиеся в кассе после отправления выручки, не превышают установленных в учреждении лимитов. Их хранят в сейфе (металлическом шкафу, ящике), опечатанном сургучной печатью

кассира. Деятельность кассы контролируется в плановом и внеплановом порядке. Контрольные проверки кассы актируются, дефицит средств немедленно восполняется кассиром, а излишки оприходуются в доход.

Кассовая деятельность аптеки связана с движением преимущественно незначительных денежных сумм. Платежи наличными деньгами имеют установленные пределы. Для расчета с другими организациями (поставщиками товаров, коммунальными службами, транспортными организациями и др.) широко используют безналичный расчет. Для этого аптека открывает в банке (коммерческом, ведомственном, частном и т. д.) свой расчетный счет (при наличии оборотных средств). Текущий счет открывают только государственные учреждения.

Безналичный расчет с расчетного счета позволяет вести неторговые операции — транспортные, платежные по налогам, за аренду помещений, участков земли, коммунальные услуги, канцелярские расходы и др. Торговые операции (приобретение лекарственных средств, оплата за вспомогательные товары, товары ветеринарного назначения и др.) ведут через спецсудный счет в банке. На этот счет ежедневно поступает выручка аптеки. С этого счета часть выручки перечисляется на расчетный счет, а часть направляется на погашение долгов по банковскому кредиту, если аптека пользуется таковым.

Если аптека через спецсудный счет пользуется кредитами банка или других учреждений, то на постоянном контроле находится кредиторская задолженность. Рост ее может нарушить банковскую деятельность предприятия. Даже если аптека имеет достаточную дебиторскую задолженность от предприятий, не оплативших товары и услуги аптеки, при наличии кредиторской задолженности сверх нормативных сроков финансовая деятельность может быть приостановлена и даже прекращена.

Каждый сотрудник аптеки за свой труд получает заработную плату. Объем ее и сроки выплаты находят отражение на лицевых счетах, ведущихся на каждого сотрудника. В зависимости от обстоятельств сотрудник в кассе аптеки может взять подотчетные суммы, которые тоже записывают на лицевой счет. В связи с тем, что заработная плата коллектива сотрудников представляет большие суммы, она выплачивается не из дневной выручки аптеки, а снимается со счета в банке. Этот вид банковских операций регламентирован по срокам, объемам, форме доставки наличных денег в аптеку, организации их сохранности при транспортировке и по многим другим позициям.

Учет основных средств. Здания, сооружения, транспортные средства, приборы, вычислительная техника, сантехническое и электро-техническое оборудование, производственный инвентарь и др. — это материальные ценности длительного использования. Основные средства имеют начальную балансовую стоимость, корректируемую в процессе их износа (восстановительная и остаточная). Износ основных средств определяют комиссионно, а степенью его является отношение суммы износа к первоначальной или восстановительной стоимости. Остаточную стоимость основного средства устанавливают только при ликвидации или реализации. Поступление, эксплуатация (амортизация) и ликвидация (реализация) основных средств подтверждается документально.

Размер в сумме на малоценный инвентарь (санитарная и специальная одежда и обувь, предметы санитарии и гигиены — порошки, щетки, веники и др., лабораторная посуда, простейшие приборы и оборудование) определяет аптека. Срок службы инвентаря устанавливает владелец аптеки, вышестоящая организация, комиссия. Одежда для сотрудников маркируется (номер или название аптеки, год и месяц выдачи). Работник, увольняющийся из аптеки, сдает не списанный и числящийся за ним малоценный инвентарь. Выбытие малоценного инвентаря оформляют актом. В конце месяца (квартала) составляют отчет о движении основных средств, малоценного инвентаря и быстроизнашивающихся предметов. Малоценные и быстроизнашивающиеся предметы в балансовом учете отражают по цене приобретения, в которую включают другие виды расходов (транспортные, охранные, спецхранения и др.). Хранят малоценный инвентарь и предметы материально ответственные лица.

Учет труда и заработной платы. Труд работника аптеки (независимо от формы собственности) определяется контрактом (трудовым соглашением), заключаемым с администрацией на конкурсной или неконкурсной основе. В контракте оговариваются особые положения (продолжительность рабочего времени; формы оплаты труда — повременная, сдельная, повременно-премиальная; продолжительность отпуска, социальные защиты, срок действия контракта и др.), регламентирующие труд. На основании контрактов формируется фонд оплаты труда.

Заработная плата сотрудника за месяц начисляется на основании записей в табеле учета рабочего времени. Эти записи ведут по итогам первой и второй половины месяца. Неявки на работу в табеле отмечают особыми буквами или цифрами: командировка (К), отпуск (О), болезнь (Б) и т. д. В бухгалтерию для начисления зарплаты, кроме та-

беля учета рабочего времени, представляют таблицу учета рабочего времени совместителей; приказ о приеме на работу нового сотрудника; приказ о переводе на другую работу; приказы о предоставлении отпуска, увольнении, сокращении объема оплачиваемого рабочего времени; листки о нетрудоспособности. Бухгалтерия начисляет заработную плату за фактически отработанное за месяц время, включает в заработную плату различные формы доплат: за неиспользованный отпуск (при увольнении), районный коэффициент (за работу в сельской местности, в условиях отдаленного региона), премии, компенсации и др.

Выдают полную заработную плату или аванс по платежной ведомости или расходному кассовому ордеру. Размер выплат регистрируют в лицевом счете сотрудника. Платежная ведомость остается открытой только три дня, затем ее закрывают, невыплаченные суммы депонируют и выплату их переносят на следующий месяц, а депонированные деньги сдают в банк. Начисления, выплата заработной платы, премий, пособий ведут на штатный (списочный) и нештатный (несписочный) состав на соответствующих, утвержденных Минфином РФ бланках, подлежащих в заполненном виде хранению в делах бухгалтерии, а затем — архива.

Заработная плата (должностной вклад), надбавки, доплаты оговаривают в контракте, заключаемом сотрудником аптеки с администрацией. Размеры должностного оклада и компенсационных доплат определяются тарификационными, конкурсными комиссиями, единой сеткой разрядов (с 1-го по 18-й), договоренностями с администрацией. При этом важное значение имеют стаж работы по профессии, образование, квалификационные категории и др. Надбавки к зарплате предусмотрены за работу повышенной сложности, работу в ночное время, сверхурочную работу, работу в праздничные дни, выездной характер работы и др.

В аптеках независимо от формы собственности предусмотрены пособия по временной нетрудоспособности, беременности и родам; оплата отпусков; премирование за успехи в труде, рационализаторские предложения, повышение квалификации и др.

С учетом всех доплат устанавливают размер заработной платы за месяц. Из начисленной заработной платы бухгалтерия производит вычеты (удержания): подоходного налога (с 2000 г. — 13%), задолженности по выданным авансам, удержания по исполнительным листам, за неотработанные дни отпуска, за купленные в кредит товары, за материальный ущерб аптеке (порча, недостача имущества при хранении). Налогом не облагаются: командировочные расходы, едино-

временные пособия, компенсационные средства при переезде (подъемные), суммы за сданное лекарственное растительное сырье, выходные пособия (при увольнении), социальная помощь и т. д.

5.2.2. ОТЧЕТНОСТЬ ВЕТЕРИНАРНОЙ АПТЕКИ

Итог деятельности с товароматериальными ценностями — временная, полная отчетность аптеки, проводимая по установленным срокам (месячная, квартальная, годовая) и типовым документам. Она основана на систематическом учете всех хозяйственных, производственных и финансовых операций, подтвержденных документально. Перечень подтверждающих документов устанавливает владелец аптеки или вышестоящая организация. За нарушение сроков представления отчетности несут ответственность руководитель и бухгалтер аптеки. Сроки представления отчетов не совпадают со сроками инвентаризации.

В отчет аптеки обязательно включают: реестр движения денежных средств и инкассации выручки; товарный отчет; оборотную ведомость по лицевым счетам покупателей, других организаций и лиц; реестр выписанных покупателям счетов-фактур с приложенными счетами-фактурами; отчет о движении основных средств, малоценных и быстро изнашивающихся предметов; оборотные ведомости на лекарственное растительное сырье, закупаемое у населения или заготовительных организаций, и документы на другие финансовые операции.

Инвентаризация товароматериальных ценностей, денежных средств и расчетов способствует достоверности отчетной информации аптеки. Она необходима для установления фактического наличия и состояния всех материальных ценностей (независимо от суммы стоимости предметов), движения денежных средств и расчетов. Инвентаризации подлежат товары, тара, вспомогательные материалы, полуфабрикаты, топливо, лекарственное растительное сырье, строительные материалы, горючее, основные средства, малоценный инвентарь, денежные средства, ценные бумаги, бланки строгой отчетности, расчеты с организациями и внутриаптечные, хозяйственные операции. Инвентаризируются ценности других организаций, находящиеся в аптеке во временном пользовании. При инвентаризации проверяют систему сохранности товаров и материалов (исправность складских помещений, замков, системы сигнализации, средств пожаротушения и др.). Инвентаризацию проводят в плановом и неплановом (смена материально ответственного лица, стихийные бедствия и т. д.) порядке, сплошную и выборочную. Ее проводят комиссии, на-

значаемые руководителем аптеки или вышестоящей организации. После инвентаризации возможны контрольные проверки правильности проведения инвентаризации. Все проверки оформляют ведомостями, актами, которые служат основанием для приказа (распоряжения) по учреждению. После подведения итогов инвентаризации вносят коррективы в нормативы списания товаров при естественной убыли (усушка, испарение, разложение и т. д.), стоимость товаров, сроки дальнейшего хранения или эксплуатации. На готовые лекарственные формы нормы естественной убыли не распространяются. В эти нормы не включают товары, пришедшие в негодность в результате неправильного хранения или порчи. Их списывают самостоятельными актами.

Бухгалтерский баланс. Комплекс учетных документов и отчетных материалов служит основанием для составления бухгалтерского баланса.

В основах учета в ветеринарной аптеке выше описан первичный бухгалтерский учет, который не в полной мере отражает движение всего объема материальных средств аптеки, не показывает источники их формирования. Эту задачу выполняет балансовый учет, позволяющий на итоговый период (месяц, квартал, год) на балансовых счетах по приходу и расходу вывести остаток средств (сальдо). Бухгалтерский баланс — это сводка сальдовых средств, числящихся на счетах бухгалтерского учета, сгруппированных по номенклатуре и источникам их образования. Этот обобщенный показатель представляет собой таблицу показателей по активу и пассиву финансовых средств (табл. 8).

Т а б л и ц а 8

Баланс аптеки на 01.01.2000 г.
(расчеты условные)

Актив (состав, размещение и использование хозяйственных средств)		Пассив (источники образования хозяйственных средств и их целевое назначение)	
Наименование статей	Сумма, руб.	Наименование статей	Сумма, руб.
Основные средства	90 000	Уставной фонд	200 000
Товары	140 000	Прибыль	25 000
Малоценные товары	10 000	Ссуды банка	30 000
Вспомогательные материалы	5000	Расчеты по оплате	15 000
Расчетный счет в банке	30 000	Налоговые отчисления	20 000
Топливо	5000	Кредиторы	10 000
Касса	100	Баланс	300 000
Подотчетные лица	300		
Дебиторы	19 600		
Баланс	300 000		

В таблице в активе баланса перечислены хозяйственные средства по составу и размещению на балансовых счетах, а в пассиве — источники формирования и целевое назначение средств, в итоге дающие уравновешенность (баланс) источников финансирования с затратами их на конкретные виды деятельности аптеки.

Балансовых счетов, включаемых в итоговый баланс, значительно больше, но главное — деятельность аптеки состоит из соподчиненных слагаемых. Активные оборотные средства, на которые аптека развивается (строится, берет в аренду новые помещения, закупает лекарственные средства, нанимает новых сотрудников и т. д.), обеспечивая владельцев животных необходимыми товарами и услугами, не могут превышать финансовых возможностей учреждения. Эти финансовые возможности складываются из уставного фонда, формируемого владельцем аптеки из собственных средств, акционерами из пропорционально вносимых в фонд собственных средств или финансовых долей приватизированного предприятия; кредитов банка, требующих своевременного возврата средств с процентными наложениями за их использование; прибыли, а также из малопривлекательных источников, таких как задолженность сотрудникам по заработной плате (расчеты по оплате труда), задолженность по налоговым платежам и социальному страхованию (налоговые отчисления), кредиторская задолженность (кредиторы), не возвращенный кредиторам долг. Пример приведенного баланса позволяет надеяться, что высокий уровень закупленных товаров при их качественной переработке и оперативной реализации позволит снизить удельный вес малопривлекательных источников финансирования и увеличит уставный фонд, величина которого служит гарантом кредитования учреждения банками и спонсорскими организациями.

Балансовый счет. Однако бухгалтерский баланс — итог деятельности учреждения на конкретную дату, период года и не раскрывает секретов функционирования звеньев сложнейшего финансового механизма, требующих итогов систематического, ежедневного анализа хозяйственной деятельности. На каждый вид актива баланса в бухгалтерии ведут балансовый счет, систематически учитывающий движение материалов, источников финансирования, хозяйственной деятельности по всем составляющим. Балансовый счет включает начальное сальдо (остаток средств на начало деятельности по статье), хозяйственные операции (приобретение, реализация, естественная убыль и т. д.) и конечное сальдо, переносимое в балансовый счет на новый период (день, неделю, месяц и т. д.). Балансовый счет, как и бухгалтерский баланс, двусторонен. Активная часть балансового счета —

дебет, а пассивная часть (уставный фонд, прибыль, кредиты и т. д.) — кредит. Итогом балансового счета является сальдо. Соответственно сальдо левой и правой частей балансового счета могут быть положительными или отрицательными, а значит, в зависимости от вида финансовых операций общая сумма средств по бухгалтерскому балансу может увеличиться или уменьшиться.

Представленные данные по основам учета приемлемы для вновь формирующейся структуры ветеринарной аптеки. Освоив отработанную в системе аптек Минздрава РФ форму бухгалтерского учета, основанную на методе балансового учета, в современных условиях проще аналитическим работникам аптеки перейти на журнально-ордерную форму балансового учета, что позволит исключить ряд аналитических оборотных ведомостей, совместить в одном учетном регистре несколько счетов учета и сократить количество учетных регистров; компьютерные методы балансового учета, исключающие ведение многочисленных, чаще дублирующих друг друга форм учета.

Особенностью учета в ветеринарной аптеке лечебного учреждения (бюджетная аптека) является то, что формам учета подлежат только ветеринарные препараты, перевязочные средства, вспомогательные материалы и тара, а другие средства — основные, транспортные и т. д. учитываются бухгалтерией лечебного учреждения.

5.2.3. ПЛАНИРОВАНИЕ В ВЕТЕРИНАРНОЙ АПТЕКЕ

Внебюджетные аптеки, функционирующие в условиях полной хозяйственной самостоятельности и самофинансирования, планируют развитие на перспективу (3–5 лет) и ведут краткосрочное планирование (на 1 год), закладывая в планы: объем товарооборота; прибыль; укрепление материальной базы (основные средства); совершенствование технической оснащенности; укрепление кадрами и расширение сферы услуг.

Основа финансового развития аптеки — реализация (продажа) готовых лекарственных средств и лекарственных форм, товаров ветеринарного назначения и оказание услуг с последующим использованием полученных денежных средств для:

- налоговых отчислений, включая пенсионный фонд и фонд социального развития;
- расчетов с кредиторами (коммерческий и другие банки);
- расчетов с вышестоящей организацией (акционерное общество, компания, фирма);
- увеличения фонда оплаты труда;

- увеличения уставного фонда;
- покрытия других расходов, не включенных в издержки.

План развития аптеки составляют по разделам и показателям.

Общий товарооборот и сфера услуг. Этот раздел предусматривает показатели приобретения лекарственного сырья и реализации годовой продукции аптеки, товаров ветеринарного назначения и услуг. При составлении годового плана из показателей перспективного проводят дифференциацию по кварталам, а возможно — по месяцам. В общий товарооборот включают нормативы товарных запасов, естественной убыли лекарственных средств и другие показатели товарооборота.

Финансовый план включает общий объем доходов, кредитные поступления, издержки, различные виды зарплат, расходы, не включенные в издержки, распределение прибыли. Финансовый план тесно увязан с другими разделами плана развития аптеки. Так, план доходов должен быть взаимосвязан с объемом реализации товаров и услуг.

Развитие материально-технической базы и социальной сферы. Этот раздел предусматривает развитие основных средств — строительство, реконструкция, приобретение зданий, сооружений, помещений. Средства для выполнения этого раздела плана — фонд производственного и социального развития, кредиты банка, резервы вышестоящей организации.

Социальное развитие связано с укреплением кадрового состава, повышением его квалификации, снижением текучести. В современных условиях повышаются требования к кадрам учреждения — высокая производительность труда, укрепление трудовой дисциплины, творческая инициатива.

План по труду включает: фонд оплаты труда (по кварталам года), численность сотрудников управленческой и производственной сферы. В план по труду включают мероприятия по совершенствованию организации труда, механизации и автоматизации ручного труда. Численность и должностные оклады сотрудников внебюджетной аптеки зависят от объемов производства, квалификации и производственной целесообразности. В бюджетной сфере оплату труда формируют на основании установленного разряда единой тарификационной сетки.

Составление плана основано на глубоком анализе развития учреждения за предшествующий период (до 5 лет). При составлении его используют различные методы и приемы экономического анализа.

Методы планирования. К ним относятся: балансовый, нормативный, экономической эффективности, эксперимента, математические с использованием ЭВМ и компьютеров.

Балансовый метод связан с совершенствованием балансовых связей между товарооборотом и товарными запасами, товарооборотом и издержками, товарооборотом и основными средствами и т. д. Этот метод связан с финансовым планом, основанным на балансе доходов и расходов.

Нормативный метод предусматривает использование в планировании научно разработанных нормативов на все виды деятельности аптеки.

Метод экономической эффективности основан на экономико-математическом моделировании планируемых видов деятельности.

Метод эксперимента связан с использованием опыта других аптечных учреждений, особенно по организации труда сотрудников.

Математические методы с использованием ЭВМ и компьютеров позволяют создавать экономико-математические модели и программы по формам учета и расчета статей баланса учреждения.

Экономический анализ. Методы планирования позволяют всесторонне подойти к экономическому анализу планируемых мероприятий, предупреждая недочеты в деятельности учреждения, изучить их причинно-следственные связи и своевременно устранить возникшие в процессе работы.

Экономический анализ позволяет определить скрытые резервы развития производства и учреждения.

Анализу может подлежать вся деятельность аптеки или конкретных видов (участков) производственного процесса. Показатели оперативного (неполного) анализа позволяют принимать меры по устранению ошибок, недочетов в работе на определенном участке производства, а глубокого экономического анализа (полного) — вносить коррективы в действующие планы и строить перспективное планирование.

Экономический анализ проводят, используя различные способы и приемы, например сравнения, группировку, цепную подстановку, балансовую увязку, графическое изображение, корреляционно-регрессивный анализ.

Способ сравнения считают основным. Сравнивают планируемые показатели с прошлыми, лучшими, средними данными этого же учреждения или другого, взятого за ориентир. При этом используют сопоставимые цифры (средние или условные).

Способ группировки сложнее проводить в конкретном учреждении, но он позволяет дать оценку конкретным показателям: розничному и оптовому товарообороту, издержкам, торговым наложениям, росту дебиторской или кредиторской задолженности и т. д.

Способ цепной подстановки определяет влияние конкретного показателя (например, кредитов банка) на совокупный экономический показатель. При этом в расчетах заменяют величину одного из планируемых показателей на его фактическую в данном учреждении. Все остальные показатели не меняются. Так, кредиты банка не всегда позволяют увеличить объем товарооборота, который во многом зависит от качества фармацевтической продукции и организации его реализации.

Способ балансовой увязки позволяет изучить элементы розничного и оптового товарооборота, установив зависимость каждого от многих других (запасов, поступления, реализации, выбытия, остатков товаров и др.).

Графическое изображение предусматривает геометрическое отображение функциональной зависимости. Это диаграммы, графики, картограммы и т. д.

Корреляционно-регрессивный анализ выявляет связи между показателями, не находящимися в функциональной зависимости.

В экономическом анализе применяют методы линейного программирования, теорию игр с использованием способов аналитической обработки цифровой информации.

Метод линейного программирования связан с решением линейных уравнений, когда между показателями существует функциональная зависимость. Этот метод позволяет выбрать оптимальный вариант решения плановых показателей, но связан с использованием программ вычислительной техники.

Теория игр предусматривает расчетные варианты организации производства (реализации товаров, охвата животноводства региона, оперативности обслуживания и т. д.), возможность использования которых определяется меняющимися обстоятельствами.

Практически все способы и методы, используемые в экономическом анализе, основаны на аналитической обработке цифровой информации с использованием различных вариантов:

- сравнение абсолютных величин (за конкретный период);
- сравнение относительных величин с выражением результата в коэффициентах, процентах (например, рост товарооборота, основных средств и др.);
- расчет доли конкретной части (например, издержек) в определении относительных величин структуры (например, объема товарооборота);
- определение относительных величин интенсивности, характеризующих распространение конкретного признака, показателя в

анализируемых объектах (например, реализация препаратов на тысячу голов скота); определение индекса цен, являющегося относительным показателем изменения уровня цен с предшествующим периодом и влияющим на динамику таких показателей, как объемы товарооборота, торговые наложения, издержки обращения, рост товарных запасов и готовой продукции и т. д.;

- определение средних величин (арифметических, геометрических, хронологических), используемых в сравнительном анализе отчетных данных прошлых лет с данными базисного года или данными других аптек.

Планирование по рецептуре. Это одна из форм планирования товарооборота в аптеке, имеющая количественное и ценностное выражение. Основу планирования составляют исходные показатели предыдущего периода, по отношению к которому предполагается увеличение объема производства на установленную величину, которой может быть или среднегодовой показатель за ряд лет, или заданный рост с учетом реальных возможностей. Предположим, что среднегодовой показатель роста объема поступающих в аптеку рецептов составил 4,5%, а в предыдущем году аптека обслужила 5500 рецептов, значит, составив пропорцию

$$\begin{array}{rcl} 5500 & \text{—} & 100\% \\ X & \text{—} & 104,5\% \end{array}$$

найдем, что необходимо планировать в следующем году поступление 5748 рецептов или округленно — 5750 рецептов. Важно в планируемом объеме рецептов установить удельный вес реализуемых готовых лекарственных форм (промышленных и из внутриаптечных заготовок), ускоряющих общий объем товарооборота. Принцип расчета готовых лекарственных форм в объеме всей рецептуры аналогичен.

Во вновь открываемых аптеках базовым вариантом расчета объема рецептуры служат показатели других аптек региона или показатели, вычисляемые путем умножения ожидаемого количества посещений ветеринарной клиники на расчетный коэффициент. Пример: городскую ветеринарную станцию в предыдущем году посетило 950 владельцев животных, всего за год больным животным было выписано 3710 рецептов, что составляет 3,9 рецепта на одно посещение, а среднегодовой рост посещений ветеринарной станции составляет, к примеру, 5,6%. Значит, в планируемом году будет

$$\begin{array}{rcl} 950 & \text{—} & 100\% \\ X & \text{—} & 105,6\% \end{array}$$

где $X = 1003,2$, или 1003 , амбулаторных посещений ветеринарной станции. Умножая этот показатель на $3,9$ (расчетный коэффициент рецептов на одно посещение), найдем, что объем рецептуры на планируемый год составит 3912 .

Планирование товарооборота. Товарооборот — основной экономический показатель эффективности работы аптеки, связанный со скоростью обращения товаров. Он включает розничную и оптовую продажу товаров. Розничная торговля идет за наличный расчет, а оптовая — как за наличный, так и за безналичный расчет. Предварительно проводят анализ товарооборота, используя стоимостные, количественные, качественные и удельные показатели. Стоимостные, или денежные, количественные показатели связаны с влиянием на объем товарооборота запасов товаров (на начало расчетного периода, их выбытия и запасов на конец периода); качественные — характеризуют движение групп товаров (из медикаментов, например антибиотиков; из лекарственных форм, например таблетированные препараты, и т.д.); удельные — расчеты на одного сотрудника, на оборачиваемость товаров в днях и др. При анализе товарооборота можно сравнивать абсолютные величины за несколько лет, относительные величины в процентах, изучать динамику движения товаров (за несколько лет) и т. д.

Результаты анализа товарооборота используют как расчетный материал для планирования заданий по реализации продукции и товаров аптеки на очередной период. При этом разрабатывают планы по розничному и оптовому товарообороту.

При планировании объема розничного товарооборота определяют динамику его роста и рассчитывают сумму товарооборота. Рассчитав среднюю величину ежегодного прироста розничного товарооборота (в процентах) и планируя его темпы роста, рассчитывают плановую сумму розничного товарооборота. При этом определяют показатели структурного состава товарооборота (продажа по рецептам, безрецептурная продажа, товары ветеринарного назначения и т. д.).

Оптовый товарооборот планируется так же, как розничный, на основе анализа показателей ряда лет. При этом устанавливают оптовый товарооборот за конкретные годы (4–5), ежегодный прирост оборота в сумме, ежегодный рост и прирост в процентах, а затем определяют плановый прирост и плановую сумму оптового товарооборота. При планировании оптового товарооборота учитывают объем и источники финансирования.

Планы по розничному и оптовому товарообороту составят общий товарооборот аптеки на планируемый период. При разбивке плана

товарооборота по кварталам учитывают специфику реализации товаров по сезонам года (инсектоакарициды в большей степени реализуются в теплый период года, средства при гинекологической патологии — в зимне-весенний и т. д.).

Разработка планов по розничному и оптовому товарооборотам взаимодействует с планированием товарооборота по группам товаров, динамика движения которых в товарообороте имеет свою специфику. При анализе товарооборота методом балансовой увязки определяют товарооборот по каждой группе товаров, используя формулу

$$P = O_{\text{н}} + П - В - O_{\text{к}},$$

где P — объем реализации; $O_{\text{н}}$ — остаток на начало периода; $П$ — поступление за отчетный период; $В$ — было (в руб.); $O_{\text{к}}$ — остаток на конец отчетного периода.

Затем по сумме товарного запаса общего и по каждой группе находят удельный вес в процентах каждой группы в общем товарном запасе. Установив групповую структуру товарооборота за несколько лет, составляют расчетную таблицу для планирования товарооборота на предстоящий период. Аптека должна при составлении плана добиться увеличения удельного веса лекарственных средств в общем товарообороте и снижения объемов реализации малоценных, сопутствующих товаров (скребницы, щетки, хозяйственное мыло и др.).

В современных условиях в меньшей степени уделяют внимание планированию поступления товаров. При наличии финансовых средств (деньгами или на расчетном счете в банке) проблем для приобретения товаров нет. Укрепление финансовой стабильности функционирования аптеки — залог всеобъемлющего обеспечения товарами по срокам, ассортименту и количеству.

Планирование торговых наложений. Торговые наложения — основной источник возмещения затрат, повышения рентабельности и формирования фондов заработной платы, развития производства и социальной сферы. Многие факторы влияют на уровень торговых наложений: динамика движения оптовых и розничных цен, повышение роли отдельных групп товаров, производительность труда в аптеке.

Преимущественно товары в аптеку поступают по оптовым ценам их производителя или закупочным ценам при приобретении лекарственного растительного сырья у населения. Разница между оптовыми (закупочными) ценами и ценами реализации составляет торговое наложение, а также к нему относят наценку на оптовую цену. Так как большинство медикаментов аптека закупает по оптовым ценам, то

создающаяся разница при установлении розничной цены на лекарственную форму составляет основу прибыли аптеки в результате торговых наложений. При наценке на оптовую цену для товаров, имеющих твердые преysкурантные цены (товары промышленного производства — инструменты, приборы, химические пленки, стеклянная посуда и др.), сама наценка будет торговым наложением.

Систему торговых наложений перед планированием изучают в динамике за ряд лет по важнейшим группам товаров. При этом учитывают объемы, стоимость и сроки завоза товаров, объемы реализации готовой продукции, себестоимость производимых в аптеке лекарственных форм и др.

На величину торговых наложений в аптеке влияют следующие факторы, которые учитывают при планировании:

- изменение объема товарооборота и состояние выполнения плана производства готовой продукции;
- изменение оптовых и розничных цен в торговой сети; колебания групповой структуры товарооборота (торговые наложения на лекарственные препараты выше, чем на предметы санитарии, гигиены и ухода за животными);
- внутригрупповые колебания товарооборота (они бывают от 5 до 80%).

Отчет о движении товаров по группам — основа решений по объемам торговых наложений. Кроме того, при планировании учитывают:

- фактический объем групп товаров, запланированных на следующий период (квартал, год);
- фактические торговые наложения по группам товаров за последние годы (от 1 до 5 лет);
- ожидаемые и фактические оптовые и розничные цены на лекарственные препараты и товары ветеринарного назначения в аптечной торговой сети;
- предлагаемые изменения ассортимента товаров, закупаемых аптекой.

Однако не только торговые наложения формируют доходную часть финансового плана. Источниками дохода могут быть:

- наценки при переоценке товаров (за счет увеличения стоимости фасовочных работ, затрат на стерилизацию лекарственных форм и внедрение низкотемпературных режимов хранения готовой продукции);
- снижения расходов по закупке лекарственного растительного сырья при неизмененных розничных ценах реализуемых препаратов;

- средства от реализации излишков товаров, вскрытых при инвентаризации;
- средства от увеличения услуг (прокат оборудования, консультативная помощь владельцам экзотических животных, в том числе птиц).

Планирование оборотных средств. Оборотными средствами аптеки являются лекарственные средства и товары ветеринарного назначения, денежные средства (наличные и на расчетном счете в банке), вспомогательные материалы, малоценные и быстроизнашивающиеся предметы, топливо, строительные материалы, лабораторные животные и корма для них и т. д. Основу оборотных средств (по стоимости от 50 до 80%) составляют лекарственные препараты, поэтому важно правильно оценивать и планировать товарный запас, который может быть текущим (равномерным, обеспечивающим торговый оборот), сезонным (кормовые добавки в большем объеме реализуются в зимне-весенний период) и целевого назначения (средства для синхронизации охоты у животных, вакцины для профилактики острых инфекций и т. д.). Запасы формируются при розничной торговле, в подразделении хранения, на складах и базах, в пути. Оплаченные и отгруженные товары, но не поступившие в аптеку, считаются запасами. Колебания товарных запасов определяют эффективность работы учреждения. Размер товарных запасов должен соответствовать объемам реализации продукции и не вызывать состояния затоваривания. Все факторы, влияющие на оборачиваемость товаров в аптеке, можно объединить в организационные (скорость поступления, включения в процесс, прогрессивные методы работы, информационное оповещение о новинках и т. д.), технологические (наличие оборудования для массового производства лекарственных форм, внедрение в ассортимент новых лекарственных форм и др.) и финансовые (дебиторская задолженность, кредиты банка, реализация в мелкорозничной торговой сети и др.). Рентабельность работы аптеки определяет скорость оборачиваемости товаров, с увеличением ее снижаются расходы на продвижение товаров от поставщика до потребителя и наоборот. Оборачиваемость товаров оценивают по количеству оборотов среднего запаса в общем товарообороте (рассчитывают по формуле: общий товарооборот делят на среднегодовой товарный запас) и по количеству дней на один оборот товарного запаса (рассчитывают по формуле: 360 дней делят на количество оборотов товарного запаса).

С учетом установленного в аптеке планового норматива товарного запаса в днях и запланированного объема товарооборота (на год, квартал) планируют товарный запас.

Только сокращением времени оборачиваемости товаров, не допуская затоваривания и наличия сверхнормативных запасов, можно повысить рентабельность аптечного производства.

Финансирование движения оборотных средств осуществляется за счет собственных резервов, имеющихся на расчетном счете в банке, а также банковских кредитов (краткосрочных, долгосрочных, целевых) и спонсорской поддержки при внедрении новых технологий.

Планирование трудозатрат. Оно связано с планированием по труду и его оплате. Планирование по труду связано с установлением плановой суммы фонда оплаты труда, плановой численности сотрудников, в том числе с учетом профессионального и квалификационного состава. Исходя из установленного фонда оплаты труда, составляют штатное расписание в зависимости от квалификации (наличия категории у фармацевтических работников или ученой степени, высшего или среднего специального образования, стажа работы и т. д.) по сетке разрядов без соблюдения средних окладов и без учета соотношения численности категорий работников (высшее, среднее образование и др.).

Аптека сама анализирует показатели по труду и, стремясь совершенствовать производственный процесс, вносит коррективы в штатное расписание, выявляет резервы повышения производительности труда, формирует планы экономического и социального развития учреждения. Производительность труда в аптеке определяется суммой товарооборота, приходящегося на одного среднесписочного работника, или отношением совокупного дохода (без учета затратного механизма) к среднесписочному составу аптеки. Среднесписочную численность сотрудников определяют сложением численности их на начало и конец месяца с последующим делением пополам, среднеквартальную — сложением трех среднемесячных численностей и делением их на 3 и т. д. Взяв отчетные данные по товарообороту и разделив сумму его по итогам месяца, квартала или года на среднесписочную численность сотрудников за этот период, получим показатель производительности труда.

На производительность труда влияют многочисленные факторы (плотность использования рабочего времени, трудоемкость производственных процессов и т. д.). Изучение роли этих факторов позволяет предотвратить ошибки и вскрыть резервы при планировании трудозатрат. Трудозатраты находят отражение в едином фонде оплаты труда, который является остатком хозрасчетного дохода после образования из него фонда производственного и социального развития.

Единый фонд оплаты труда является суммой фонда оплаты труда, объединенной с суммой оплаты труда за услуги, оказываемые сотрудникам аптеки сверх плановых трудовых затрат. Единый фонд оплаты труда может пополняться средствами вышестоящей организации, спонсорской поддержкой, траншами конкурсов за право обслуживания животноводства зоны. Расходятся средства единого фонда оплаты труда по смете. В смету входят расходы по заработной плате, премии, вознаграждения, поощрения, размеры которых определяют в зависимости от эффективности, количества и качества труда. При нехватке средств в едином фонде оплаты труда могут быть выделены средства из резерва фонда оплаты труда вышестоящей организации, из средств спонсорской поддержки или из средств финансового резерва аптеки (на возвратной основе).

В пределах плана по труду и фонда заработной платы аптека формирует штат сотрудников. При планировании штата сотрудников важно предусмотреть, чтобы прирост товарооборота обеспечивался за счет имеющейся численности работников. Нельзя допускать снижения товарооборота на одного работника, то есть снижения производительности труда сотрудников. Стабильность роста производительности труда достигается совершенствованием технической оснащенности трудового процесса, внедрением новых технологий в фармацевтическую практику, совершенствованием структуры управления. Аптека организует производственный процесс: с использованием обоснованных норм труда на рабочих местах, выполнением возрастающих объемов работ с относительно меньшей численностью сотрудников; проводя аттестацию и рационализацию рабочих мест, добивается ликвидации излишних рабочих мест; на основе гибких графиков работы сотрудников; совершенствуя оплату труда и повышая материальную заинтересованность сотрудников. План по труду и оплате труда направлен на выполнение закона экономического развития производства — рост производительности труда работающего должен опережать рост его заработной платы.

Планирование издержек производства. Это необходимая часть производственного процесса, связанная с расходами: на хранение готовой продукции и товаров ветеринарного назначения в самой аптеке; транспортными — доставка товаров в аптеку, потребителю, в аналитическую лабораторию и др.; при переработке лекарственного сырья в лекарственные формы; рекламу и информацию в печати и т. д. Снижение издержек — это рост рентабельности производства, однако без издержек не существует производства, поэтому в функционирующем производственном процессе должен быть режим экономии

издержек. На рост издержек влияют: медленная обрачиваемость товаров, рост их номенклатуры, короткие сроки хранения ряда лекарственных препаратов, необходимость ряда технологических операций (использование электроэнергии не только однофазного, но трехфазного тока — дистилляторы, автоклавы и др., механическая мойка посуды и др.), завоз товаров из отдаленных мест производства, реализации и др.

Издержки оцениваются в абсолютной сумме расходов и в процентах суммы издержек к общему товарообороту: сумму издержек разделить на общий товароборот и умножить на 100. Так определяют уровень издержек, по которому планируют, нормируют и анализируют эффективность как всего производственного процесса, так и отдельных его составляющих. В ветеринарных аптеках издержками можно считать: расходы по завозу товаров любым транспортом; наценки, уплаченные производителю или поставщику товаров; расходы по оплате труда; расходы на аренду зданий, помещений, транспорта и др.; амортизацию основных средств; отчисления в ремонтный фонд; износ одежды и малоценного инвентаря; расходы на хранение, переработку и упаковку товаров; расходы на рекламу; проценты по банковским кредитам; естественную убыль при хранении, перевозке и переработке товаров; расходы на тару; необоснованную дебиторскую задолженность; сверхнормативные расходы при переработке лекарственного сырья.

Любые виды издержек учитывают, а при невозможности их устарения — планируют. В формах учета (аналитического, синтетического, в накопительных и оборотных ведомостях) издержки отражают в стоимостном выражении. При анализе роста издержек учитывают влияние ряда факторов: не зависящих от производственной деятельности аптеки (инфляция, рост цен на товары и тарифов на перевозки, пересмотр арендных ставок и др.) и зависящих от финансово-хозяйственной деятельности аптеки (выполнение плановых объемов производства, рациональное использование основных и оборотных средств в целом и по группам товаров, соблюдение финансовой дисциплины и др.).

Издержки, связанные с товарооборотом, делятся на условно-переменные (транспортные расходы повышаются или понижаются, заработная плата, естественная убыль товаров и др.) и условно-постоянные (арендная плата, расходы на ремонт, проценты по кредитам и др.). При планировании издержек учитывают также факторы, повышающие (рост квалификации сотрудников, дизайнерское оформление помещений, внедрение новых технологий и др.) и понижаю-

щие (рост товарооборота и объемов производства, повышение качества фармацевтической продукции, увеличение объемов реализации готовых лекарственных форм промышленного производства и т. д.) издержки.

Используя статистико-экономические методы анализа (статистических группировок, анализа динамических рядов, корреляционных исследований и др.), учитывают и планируют как издержки в целом, так и дифференцированно по статьям расходов, устанавливая не только объем, но и необходимость, законность дополнительных расходов, влияющих на рентабельность производства. Постатейный учет издержек позволяет не только сформировать их общий объем в финансовом балансе и план предприятия на очередной период деятельности, но главное — устранить издержки, снижающие эффективность работы предприятия, предотвратить рост издержек, зависящих от финансово-хозяйственной деятельности предприятия.

Планирование хозяйственной и финансовой деятельности. Хозяйственная и финансовая деятельность аптеки направлена на выполнение плана товарооборота, связанного с реализацией лекарственных средств и товаров ветеринарного назначения, оказанием услуг, соблюдением фармацевтического и санитарного порядка, расширением зоны и качества обслуживания владельцев животных.

Хозяйственно-финансовую деятельность аптечные учреждения строят или на нормативном распределении полученной прибыли, или на нормативном распределении дохода.

При нормативном распределении полученной прибыли из полученной выручки за товары и услуги аптеки возмещаются все виды затрат (издержки), включая и заработную плату. Из оставшейся прибыли аптека расплачивается с налоговым ведомством, с банком за кредиты, с другими организациями. Оставшиеся в аптеке средства распределяют по плану в фонд развития производства, социального развития, материального поощрения и финансовый резерв. После получения торговой прибыли (разница между торговыми наложениями и издержками) рассчитывают уровень прибыли (рентабельность производства) по процентному отношению торговой прибыли к товарообороту:

$$P = (\Pi \cdot 100) : T,$$

где P — уровень рентабельности; Π — прибыль; T — товарооборот в розничных ценах.

Уровень рентабельности рассчитывают к основным и оборотным средствам (торговая прибыль на 1 руб. основных и оборотных средств).

Уровень рентабельности выше при высокой оборачиваемости запасов товароматериальных ценностей. Рассчитав уровень рентабельности по отношению к сумме издержек, аптека анализирует величину торговых скидок, особенно в зависимости от торговых групп товаров. Финансовая деятельность завершается получением прибыли и убытка. Прибыль отражается в пассиве финансового баланса и является источником финансирования аптеки, а убыток — в активе баланса, увеличивая затратную часть финансового плана. Однако торговая прибыль не всегда свидетельствует о финансовом благополучии. Если она получена за счет неплановых доходов (штрафы с поставщиков, списание государством или вышестоящей организацией кредиторской задолженности, спонсорская поддержка и др.), то рентабельность аптеки будет условной.

Позитивно на рост рентабельности влияют:

- перевыполнение плана товарооборота, особенно групп товаров повышенного спроса и быстрой оборачиваемости;
- снижение уровня издержек (за счет предотвращения порчи и боя товаров, снижения штрафов, уменьшения убытков от списания дебиторской задолженности, хищений, растрат и др.);
- увеличение уровня услуг населению.

При нормативном распределении дохода из выручки от реализации товаров и услуг возмещают все материальные затраты, и из остающегося валового дохода аптека рассчитывается с налоговым ведомством, банками, вышестоящими организациями. Остающиеся средства составляют хозрасчетный доход, из которого формируют фонды производственного и социального развития и фонд оплаты труда. Итак, доход представляет собой разницу между валовым доходом (торговые наложения) и затратами (издержки без оплаты труда). Только после анализа всех источников валового дохода за предшествующий и текущий годы определяют плановый доход на предстоящий период. Распределение планового и фактического хозрасчетного дохода по фондам (производственного и социального развития, оплаты труда, резервного) определяет деятельность аптеки на предстоящий период. После планирования объемов фондов по каждому из них составляют сметы расходов, учитывающие многосторонние варианты развития самой аптеки и взаимодействия ее с другими предприятиями и организациями.

Таким образом, финансовый план ветеринарной аптеки основан на глубоком анализе хозяйственно-финансовой деятельности в предшествующий период и расчетах, определяющих перспективы развития на новый планируемый период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Все процессы и явления опосредованы временем, органически с ним взаимосвязаны. Любые их динамические характеристики так или иначе выражаются через время и, наоборот, эффективность использования времени как специфического ресурса оценивается через результативность совершаемых процессов. В этом контексте говорят о явлении, называемом «фактором времени», и необходимости его учета при обосновании многих решений и производственно-хозяйственной, коммерческой и финансовой деятельности.

2. Исследование тенденций развития рынка, изменений его состояния невозможно без рассмотрения разнообразных рыночных индикаторов в динамике. Поэтому многие параметры, характеризующие временной ряд уровней какого-либо признака (коэффициенты роста и прироста, темпы роста и прироста, дисконт и др.) находят широкое применение при решении маркетинговых задач.

3. Существенная роль при выработке решений менеджерами и маркетологами отводится прогнозированию. Без прогноза спроса и уровня цен, без оценки будущего положения фирмы и конкурентов невозможно выработать рациональную маркетинговую стратегию. Используемые для этой цели методы прогнозирования отличаются преимущественно видом прогностической модели, с помощью которой по ретроспективным данным стремятся получить прогнозную оценку некоторого показателя. Основным учитываемым в этих моделях фактором является время, характер влияния которого на прогнозируемую величину на различных временных интервалах проявляется по-разному (линейные, нелинейные, циклические тренды).

4. Многие маркетинговые решения имеют сравнительно длительное «последствие». Поэтому при оценке их экономической целе-

сообразности не обойтись без учета фактора времени. Изменение во времени «цены» самой единицы времени делает несопоставимыми между собой разновременные потоки затрат и доходов. Это обстоятельство требует специальных приемов приведения этих потоков к одному моменту времени, что находит отражение в динамических оценочных критериях (чистая приведенная дисконтированная стоимость, внутренняя норма рентабельности и др.).

5. Выбор метода экономической оценки инвестиций и принятие решения в части места их вложения является в мировой практике прерогативой предпринимателя с учетом мнения собственника капитала. И хотя внешне критерии инвестиций отличаются друг от друга, однако внутренне все они взаимосвязаны. Поэтому вывод о целесообразности или нецелесообразности данной инвестиции получается, как правило, однозначным независимо от выбранного критерия.

Вполне понятно, что при производстве, хранении и реализации лекарственных средств, кроме кратко изложенных основных принципов маркетингового искусства, учитываются специфические особенности. Более того, расширяются рамки маркетинга как науки, поскольку ветеринарный фармацевт или ветеринарный врач, совмещающий эту работу, должен еще задумываться и о наиболее рациональных способах применения лекарственных средств и многих других вопросах, обеспечивающих эффективность лечебных мероприятий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров, И. Д.* Проблемы ветеринарной фармации // Ветеринария. — 2001. — № 11. — С. 5–7.
- Андреева, Н. Л.* Методические приемы преподавания клинической фармакологии и фармации / Н. Л. Андреева, В. Д. Соколов // Повышение качества учебного процесса в вузе : материалы междунар. межвуз. науч.-практ. конф. — СПб. — 2002. — С. 46–47.
- Антипов, В. А.* Проблемы ветеринарной фармации // МВВ. — 2006. — № 3–4. — С. 9–12.
- Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия. — М. : Высш. шк., 1995. — 768 с.
- Герунова, Л. К.* Проблемы и задачи ветеринарной фармации и фармакотерапии / Л. К. Герунова, Ю. В. Редькин // МВВ. — 2006. — № 2. — С. 24–27.
- Государственная фармакопея Российской Федерации: XIV издание. — М. : МЗ РФ, 2018. — Т. I. — 1814 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации: XIV издание. — М. : МЗ РФ, 2018. — Т. II. — 3262 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации: XIV издание. — М. : МЗ РФ, 2018. — Т. III. — 5187 с.
- Государственная фармакопея Российской Федерации: XIV издание. — М. : МЗ РФ, 2018. — Т. IV. — 7019 с.
- Евдокимов, Ф. И.* Азбука маркетинга : учеб. пособие / Ф. И. Евдокимов, В. М. Гавва. — 3-е изд., перераб. и доп. — Донецк : Сталкер, 1998. — 432 с.
- Журба, О. В.* Травник. — М. : Аркадия, 1998. — 554 с.
- Законодательные и нормативные документы по государственным закупкам : сб. материалов. — М., 2005. — 359 с.
- Кленова, М. Ф.* Ветеринарные препараты в России / М. Ф. Кленова, Н. А. Яременко. — М. : Сельхозиздат, 2000. — 554 с.
- Кузнецова, М. А.* Фармакогнозия / М. А. Кузнецова, И. З. Рыбачук. — М. : Медицина, 1993. — 448 с.
- Лекарственные препараты для ветеринарии : справ. : в 2 ч. / под ред. Ф. Г. Набиева. — Казань, 2000. — 1112 с.
- Машковский, М. Д.* Лекарственные средства. — 16-е изд., испр. и доп. — М. : Новая волна, 2012. — 1216 с.
- Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий. — М., 1982. — 55 с.
- Мозгов, И. Е.* Фармакология. — М. : Агропромиздат, 1985. — 416 с.
- Общая и клиническая ветеринарная рецептура : справ. / под ред. В. И. Жуленко. — М. : Колос, 1998. — 551 с.

- Правила хранения, учета и отпуска лекарственных средств списка А и Б, предназначенных для ветеринарных целей // Ветеринарная газета. — 2000. — № 8. — С. 4–5.
- Рабинович, М. И.* Ветеринарная фитотерапия. — 2-е изд., доп. и перераб. — М. : Росагропромиздат, 1988. — 174 с.
- Система сертификации ГОСТ : Правила проведения сертификации ветеринарных препаратов. — М., 1998. — 12 с.
- Соколов, В. Д.* Лекарственные средства, применяемые в ветеринарной практике : справ. / В. Д. Соколов [и др.]. — Новосибирск : Наука, Сибирское отделение, 1992. — 272 с.
- Соколов, В. Д.* Фармакология / В. Д. Соколов [и др.]. — 2-е изд. — М. : Колос, 2000. — 576 с.
- Соколов, В. Д.* О становлении ветеринарной фармации // Международный вестник ветеринарии. — 2006. — № 2. — С. 6–8.
- Субботин, В. М.* Современные лекарственные средства в ветеринарии / В. М. Субботин [и др.]. — Ростов н/Д : Феникс, 2000. — 584 с.
- Харкевич, Д. А.* Фармакология. — 11-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 760 с.
- Постановление Правительства РФ № 686 от 6 июля 2012 г. «Положение о лицензировании производства лекарственных средств» (в редакции от 15.04.2013).
- Постановление Правительства РФ № 1081 от 22 декабря 2011 г. «О лицензировании фармацевтической деятельности» (в редакции от 23.09.2016).
- Федеральный закон № 99 от 4 мая 2011 г. «О лицензировании отдельных видов деятельности» (в редакции от 30.12.2015).
- Приказ Минсельхоза России № 80 от 1 марта 2016 г. «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору по предоставлению государственной услуги по лицензированию фармацевтической деятельности, осуществляемой в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения».
- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (в редакции от 03.07.2016).
- Постановление Правительства РФ № 957 от 21 ноября 2011 г. «Об организации лицензирования отдельных видов деятельности» (в редакции от 22.11.2016).
- Постановление Правительства Российской Федерации № 826 от 6 октября 2011 г. «Об утверждении типовой формы лицензии».
- Уголовный кодекс Российской Федерации.
- Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях.
- Налоговый кодекс Российской Федерации.
- Крамаренко, В. Ф.* Токсикологическая химия. — Киев : Вища школа, 1989. — 448 с.
- Лужников, Е. А.* Клиническая токсикология. — М. : Медицина, 1999. — 416 с.
- Шмайкова, М. Д.* Токсикологическая химия. — М. : Медицина, 1975. — 289 с.
- Шкутина, И. В.* Токсикологическая химия : метод. рекомендации для самостоятельной подготовки студентов / И. В. Шкутина, В. П. Евстигнеева. — Воронеж : ИПЦ ВГУ, 2007. — 36 с.
- Евстигнеева, В. П.* Токсикологическая химия. Программа курса / В. П. Евстигнеева [и др.]. — Воронеж : Воронежский гос. ун-т, 2004. — 24 с.
- Фармакология : учебник / под ред. В. Д. Соколова. — 4-е изд., испр. и доп. — СПб. : Лань, 2013. — 576 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Развитие, становление и основные аспекты фармации	6
1. Основы фармацевтической химии	31
1.1. Общая фармацевтическая химия	31
1.1.1. Получение и исследование лекарственных веществ	31
1.1.2. Методы фармацевтического анализа	40
1.1.3. Общие принципы оценки качества лекарственных форм	93
1.2. Специальная фармацевтическая химия	108
1.2.1. Неорганические лекарственные средства	108
1.2.2. Органические лекарственные средства	124
1.2.2.1. Алифатические соединения (алканы)	124
1.2.2.2. Ароматические соединения (арены)	134
1.2.2.3. Ациклические соединения (циклоалканы)	151
1.2.2.4. Гетероциклические соединения	163
2. Основы токсикологической химии	209
2.1. Общие вопросы токсикологической химии	209
2.1.1. Предмет и задачи токсикологической химии	209
2.1.2. Основные понятия токсикологии	210
2.1.3. Классификация ядовитых веществ	213
Классификация ядовитых веществ по методам их изолирования	216
2.1.4. План проведения химико-токсикологического анализа	217
Общая схема и порядок химико-токсикологического исследования	217
Осмотр присланного на анализ объекта	218
Правила сбора и направления патологического материала и кормов для химико-токсикологического исследования	220
Подготовка объектов к изолированию ядовитых веществ	221
Определение pH среды	224
2.2. Специальная токсикологическая химия	225
2.2.1. Изолирование и определение токсикантов из биологического материала водой	225
2.2.2. Изолирование и определение токсикантов путем перегонки с водяным паром	227

Объекты судебно-химического исследования	230
Современные методы изолирования летучих ядов	231
Методика эксперимента	232
Весовой метод определения синильной кислоты	239
Определение фенола	239
Определение хлороформа	240
Определение хлоралгидрата	240
Определение формальдегида	240
Определение метилового спирта	241
Определение этилового спирта	242
Определение изоамилового спирта	242
2.2.3. Изолирование и определение токсичных веществ	
подкисленным спиртом или подкисленной водой	243
Метод выделения токсических веществ, основанный	
на их изолировании этиловым спиртом,	
подкисленным щавелевой кислотой	243
Метод выделения токсических веществ, основанный	
на изолировании их водой,	
подкисленной щавелевой кислотой	245
Метод выделения токсических веществ, основанный	
на изолировании их водой,	
подкисленной серной кислотой	246
Методы извлечения алкалоидов	
из растительного материала	248
2.2.4. Определение алкалоидов	249
Качественные реакции на алкалоиды	249
Исследование общеалкалоидными реактивами.	
Групповая проба на алкалоиды	250
Экспресс-методика качественного обнаружения	
алкалоидов в растениях	252
2.2.5. Изолирование и определение токсических веществ	
путем разрушения биологического материала	253
Метод минерализации смесью концентрированных	
серной, азотной кислот и воды (1 : 1 : 1)	255
Метод минерализации смесью	
серной, азотной и хлорной кислот (1 : 1 : 1)	258
Методика изолирования металлических ядов	
из биологического материала	
общим методом минерализации	259
Определение ядов, изолируемых путем	
минерализации. Подготовка материала	261
Обнаружение ртути	261
Определение свинецсодержащих соединений	261
Определение медьсодержащих соединений	262
Приготовление реактивов	263
Определение мышьяка по Зангер — Блеку	263
Запах объектов исследования и возможный	
токсикант	265
3. Основы технологии и рецептуры лекарственных форм	266
3.1. Технология твердых лекарственных форм	266
3.1.1. Порошки	266
3.1.2. Сборы	268
3.1.3. Таблетки	270
3.1.4. Драже	273
3.1.5. Гранулы	274
3.1.6. Капсулы	274
3.1.7. Глазные пленки	275

3.2. Рецептура твердых лекарственных форм	276
3.3. Технология мягких лекарственных форм	279
3.3.1. Мази	279
3.3.2. Линименты	283
3.3.3. Пасты	285
3.3.4. Кашки	285
3.3.5. Болюсы	286
3.3.6. Суппозитории	286
3.3.7. Пластыри	288
3.4. Рецептура мягких лекарственных форм	290
3.5. Технология жидких лекарственных форм	295
3.5.1. Растворы	295
3.5.2. Микстуры	301
3.5.3. Суспензии	303
3.5.4. Эмульсии	304
3.5.5. Настой и отвар	306
3.5.6. Настойки	310
3.5.7. Экстракты	313
3.5.8. Новогаденовые препараты	314
3.5.9. Аэрозоли	315
3.6. Рецептура жидких лекарственных форм	316
4. Оценка эффективности, безвредности и стабильности препаратов	327
4.1. Определение эффективности лекарственных средств	327
4.2. Определение токсичности лекарственных веществ	337
4.3. Определение стабильности и сроков хранения лекарственных веществ	358
4.4. Регистрация ветеринарных препаратов	374
5. Основы управления и экономики фармации	380
5.1. Организация аптечного предприятия	380
Перечень выполняемых работ, оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения (Постановление Правительства РФ № 1081 от 22.12.2011)	384
Порядок представления соискателем лицензии заявления и документов	385
Схема административной процедуры «Предоставление (отказ в предоставлении) лицензии» (Приказ Минсельхоза России № 80 от 01.03.2016)	386
5.1.1. Внебюджетные аптеки	387
5.1.2. Бюджетные аптеки	406
5.1.3. Мелкорозничная аптечная сеть	409
5.2. Экономика аптечного дела	411
5.2.1. Учет в ветеринарной аптеке	411
5.2.2. Отчетность ветеринарной аптеки	427
5.2.3. Планирование в ветеринарной аптеке	430
Заключение	444
Список использованной литературы	446

*Надежда Лукьяновна АНДРЕЕВА,
Григорий Антонович НОЗДРИН,
Александр Михайлович ЛУНЕГОВ,
Валериан Иванович ВЕЛИКАНОВ,
Александр Григорьевич НОЗДРИН,
Виктор Анатольевич БАРЫШЕВ,
Сергей Николаевич ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ*

ВЕТЕРИНАРНАЯ ФАРМАЦИЯ

У ч е б н и к

Зав. редакцией ветеринарной
и сельскохозяйственной литературы *Т. В. Карпенко*
Выпускающий *Н. А. Крылова*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»

lan@lanbook.ru; www.lanbook.com
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А.
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 17.09.19.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 60×90¹/₁₆.
Печать офсетная. Усл. п. л. 36,73. Тираж 100 экз.

Заказ № 740-19.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета.
в АО «Т8 Издательские Технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.