

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець, С. Г. Таран,  
Н. Ю. Бевз, С. Г. Леонова, Н. В. Гарна, В. О. Грудько,  
В. А. Георгіянци, З. Г. Єрьоміна, І. А. Сич, О. В. Горохова,  
Т. В. Алексєєва, О. В. Колісник

# Фармацевтична хімія

За загальною редакцією  
професора П. О. Безуглого

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки України  
як підручник для студентів вищих навчальних закладів*

Вінниця  
НОВА КНИГА  
2008

УДК 615.011(075)

ББК 35.66я73

Ф 24

*Рекомендовано  
Міністерством освіти і науки України як підручник  
для студентів вищих навчальних закладів.  
Лист № 14/18-Г-2235 від 14.12.2007 р.*

**Рецензенти:**

І. А. МАЗУР, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Запорізького медичного університету;  
Г. П. ПЕТІОНІН, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної біохімії та судово-медичної токсикології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Фармацевтична хімія**

**Ф 24** Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / За заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2008. – 560 с.  
ISBN 978-966-382-113-9

У підручнику охарактеризовано предмет і завдання фармацевтичної хімії, розглянуто класичні методи встановлення чистоти та ідентифікації лікарських засобів, подано приклади одержання лікарських речовин і наведено методи їх кількісного визначення. Матеріал розглянуто на прикладі найбільш характерних представників окремих груп лікарських речовин.

Підручник призначений для вивчення фармацевтичної хімії студентами фармацевтичних вузів і факультетів.

**УДК 615.011(075)**

**ББК 35.66я73**

© Безуглий П. О., Гриценко І. С., Українець І. В.,  
Таран С. Г., Бевз Н. Ю., Леонова С. Г., Гарна Н. В.,  
Грудько В. О., Георгіянц В. А., Срьоміна З. Г., Сич І. А.,  
Горохова О. В., Алексєєва Т. В., Колісник О. В., 2008

ISBN 978-966-382-113-9

© ПП “НОВА КНИГА”, 2008

# Зміст

<u>Передмова</u> .....	19
------------------------	----

## *Частина перша* **ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ**

<u>Предмет і зміст фармацевтичної хімії</u> .....	22
<u>Основні джерела та способи одержання лікарських засобів</u> .....	22
<u>Шляхи створення нових лікарських засобів</u> .....	27
<u>Фармацевтичний аналіз</u> .....	34
<u>Державна фармакопея України</u> .....	35
<u>Якісний елементний аналіз речовин органічної природи</u> .....	65
<u>Визначення карбону та гідрогену</u> .....	65
<u>Визначення кисню</u> .....	65
<u>Визначення нітрогену</u> .....	65
<u>Визначення сульфур</u> .....	66
<u>Визначення галогенів</u> .....	66
<u>Визначення функціональних груп</u> .....	67
<u>Спиртовий гідроксил</u> .....	67
<u>Фенольний гідроксил</u> .....	67
<u>Альдегідна група</u> .....	68
<u>Карбоксильна група</u> .....	69
<u>Естерна група</u> .....	70
<u>Амідна група</u> .....	70
<u>Первинна ароматична аміногрупа</u> .....	70

## *Частина друга* **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

<u>Лікарські речовини – похідні елементів VII та VI груп періодичної системи Д. І. Менделєєва</u> .....	72
<u>Лікарські засоби – похідні сполук галогенів з гідрогеном</u> ...	72

Кислота хлористоводнева концентрована .....	72
Кислота хлористоводнева розведена .....	72
<b>Лікарські засоби солей гіпохлоритної та хлористоводневої кислот .....</b>	<b>74</b>
Хлорне (білильне) вапно .....	74
<b>Галогеніди лужних металів .....</b>	<b>75</b>
Натрію хлорид .....	76
Калію хлорид .....	76
Натрію бромід .....	77
Калію бромід .....	77
Натрію йодид .....	79
Калію йодид .....	79
<b>Лікарські засоби йоду .....</b>	<b>81</b>
Йод .....	81
Розчин йоду спиртовий 5 %-ний .....	82
Розчин йоду спиртовий 10 %-ний .....	83
Йодинол .....	84
<b>Лікарські засоби, які містять манган .....</b>	<b>84</b>
Калію перманганат .....	84
<b>Лікарські засоби гідрогену пероксиду та його похідних ....</b>	<b>85</b>
Водню пероксиду розчин (3 %) (гідрогену пероксид) .....	85
Гідроперит .....	87
Магнію пероксид .....	88
<b>Лікарські засоби, які містять сульфур .....</b>	<b>89</b>
Натрію тіосульфат .....	89
Натрію сульфат декагідрат .....	90
Сірка для зовнішнього застосування .....	91
<b>Лікарські речовини – похідні елементів V, IV та III груп періодичної системи Д. І. Менделєєва .....</b>	<b>92</b>
<b>Лікарські речовини, які містять нітроген .....</b>	<b>92</b>
Азоту закис (нітрогену (I) оксид) .....	92
Натрію нітрит .....	93
Амоніаку розчин концентрований .....	94
<b>Лікарські засоби, які містять арсен та бісмут .....</b>	<b>95</b>
Миш'яковистий ангідрид (Арсену (III) оксид) .....	95
Бісмуту нітрат основний .....	96

<b>Неорганічні лікарські засоби, які містять карбон</b> .....	98
Вугілля активоване .....	98
Натрію гідрокарбонат .....	99
<b>Лікарські речовини, які містять бор</b> .....	99
Кислота борна .....	100
Натрію тетраборат .....	101
<b>Лікарські засоби, які містять алюміній</b> .....	102
Алюмінію гідроксид .....	103
<b><i>Лікарські речовини – похідні елементів II групи</i></b> <b><i>періодичної системи Д. І. Менделєєва</i></b> .....	104
<b>Лікарські речовини, які містять магній</b> .....	104
Магнію оксид легкий .....	104
Магнію оксид важкий .....	104
Магнію сульфат гептагідрат .....	107
Магнію карбонат легкий .....	107
Магнію карбонат важкий .....	107
<b>Лікарські речовини, які містять кальцій</b> .....	108
Кальцію хлорид дигідрат .....	108
Кальцію хлорид гексагідрат .....	108
<b>Лікарські речовини, які містять барій</b> .....	110
Барію сульфат .....	111
<b>Лікарські речовини, які містять цинк</b> .....	112
Цинку оксид .....	112
Цинку сульфат гептагідрат .....	114
<b>Лікарські речовини, які містять ртуть</b> .....	115
Ртуті хлорид (Ртуть (II) хлорид) .....	115
Ртуті оксид жовтий (Ртуть (II) оксид жовтий) .....	118
Ртуті оксиціанід (Ртуть (II) оксиціанід) .....	119
<b><i>Лікарські речовини – похідні елементів I та VIII груп</i></b> <b><i>періодичної системи Д. І. Менделєєва</i></b> .....	120
<b>Лікарські засоби купрумів й аргентумів</b> .....	120
Міді сульфат пентагідрат (Купрум (II) сульфат пентагідрат) .....	121
Срібла нітрат (Аргентум нітрат) .....	122
<b>Колоїдні засоби срібла (коларгол, протаргол)</b> .....	123
Коларгол .....	123
Протаргол .....	124

<b>Лікарські засоби феруму</b> .....	124
Заліза сульфат гептагідрат (Феруму (II) сульфат гептагідрат) .....	125
<b>Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами (радіофармацевтичні лікарські засоби)</b> .....	126
<b>Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів</b> ....	126
<b>Радіофармацевтичні лікарські засоби</b> .....	127
Розчин натрію фосфату, міченого фосфором-32, для ін'єкцій .....	128
Розчин натрію о-йодгіпурату, міченого йодом-131, для ін'єкцій .....	129

### *Частина третя*

## **ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

<b>Класифікація лікарських речовин органічної природи</b> .....	132
<b>Аліфатичні та аlicиклічні сполуки</b> .....	132
<b>Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів і спиртів аліфатичного ряду</b> .....	132
<b>Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів аліфатичного ряду</b> .....	133
Хлороформ .....	133
Йодоформ .....	135
Етилхлорид .....	135
Фторотан .....	136
<b>Лікарські речовини з групи спиртів аліфатичного ряду</b> .....	137
Етанол 96% .....	138
Гліцерин .....	139
Гліцерин (85%) .....	139
<b>Лікарські речовини – похідні альдегідів і карбонових кислот аліфатичного ряду</b> .....	141
<b>Лікарські речовини – похідні альдегідів аліфатичного ряду</b> .....	141
Формальдегід у розчині (35%) .....	141
Гексаметилентетрамін .....	145
Хлоралгідрат .....	147
<b>Лікарські речовини – похідні карбонових кислот аліфатичного ряду</b> .....	149
Калію ацетат .....	149

Кальцію лактат пентагідрат .....	150
Кальцію глюконат .....	151
Натрію цитрат .....	152
Натрію гідроцитрат .....	153
<b>Лікарські речовини – похідні амінокислот аліфатичного ряду .....</b>	<b>154</b>
Кислота глютамінова .....	157
Метіонін .....	160
Аміналон .....	162
Пистеїн .....	164
Аланін .....	165
Динатрію елетат .....	166
Розчин тетацин-кальцію 10 % для ін'єкцій .....	167
<b>Лікарські речовини – похідні етерів та естерів .....</b>	<b>168</b>
<i><b>Лікарські речовини – похідні аліфатичних і арилаліфатичних етерів .....</b></i>	<i><b>168</b></i>
Ефір медичний .....	168
Дифенгідраміну гідрохлорид .....	170
<i><b>Лікарські речовини – похідні естерів неорганічних кислот .....</b></i>	<i><b>173</b></i>
Гліцерину тринітрату розчин .....	173
Ериніт .....	176
Кальцію гліцерофосфат .....	177
Фітин .....	178
Мієлосан .....	179
<i><b>Лікарські речовини – похідні естерів арилаліфатичних кислот ..</b></i>	<i><b>180</b></i>
Апрофен .....	181
Спазмолітин .....	182
<b>Лікарські речовини – амідовані похідні карбонатної (вугільної) кислоти і похідні біс-(β-хлоретил)аміну .....</b>	<b>183</b>
<i><b>Лікарські речовини – амідовані похідні карбонатної кислоти .....</b></i>	<i><b>183</b></i>
Уретани. Мепротан .....	185
Уреїди. Бромізовал .....	188
<i><b>Лікарські речовини – похідні біс-(β-хлоретил)аміну .....</b></i>	<i><b>190</b></i>
Новембіхін .....	192
Циклофосфамід .....	193

Сарколізин .....	195
Хлобвутин .....	197
<b>Лікарські речовини – похідні аліциклічних сполук (циклоалканів) і терпеноїдів .....</b>	<b>198</b>
<i><b>Лікарські речовини – похідні циклоалканів .....</b></i>	<i><b>198</b></i>
Циклопропан .....	199
Мідантан .....	200
Ремантадин .....	201
Глвлантан .....	201
<i><b>Лікарські речовини – похідні терпеноїдів .....</b></i>	<i><b>202</b></i>
<i>Лікарські засоби моноциклічних терпеноїдів .....</i>	<i>202</i>
Ментол рацемічний .....	203
Валідол .....	206
Терпінгідрат .....	207
<i>Лікарські засоби біциклічних терпеноїдів .....</i>	<i>209</i>
Камфора рацемічна .....	209
Бромкамфора .....	212
Кислота сульфокамфорна .....	214
<b>Ароматичні сполуки .....</b>	<b>215</b>
<b>Лікарські речовини – похідні фенолів .....</b>	<b>215</b>
Фенол .....	216
Тимол .....	219
Резорцин .....	220
Фенолфталеїн .....	222
Ксероформ .....	224
Оксолін .....	226
<b>Лікарські речовини – похідні ароматичних амінів .....</b>	<b>226</b>
Парацетамол .....	227
Ксикаїн .....	231
Тримекаїн .....	232
<b>Лікарські речовини – похідні ароматичних кислот .....</b>	<b>234</b>
<i><b>Лікарські речовини – похідні бензойної кислоти .....</b></i>	<i><b>234</b></i>
Кислота бензойна .....	234
Натрію бензоат .....	236
<i><b>Лікарські речовини – похідні саліцилової кислоти .....</b></i>	<i><b>238</b></i>
Кислота саліцилова .....	238



Натрію саліцилат .....	240
Кислота ацетилсаліцилова .....	241
Фенілсаліцилат .....	245
Саліциламід .....	247
Оксафенамід .....	248
Дерматол .....	250
<b>Лікарські речовини – похідні ароматичних амінокислот .....</b>	<b>251</b>
<i><b>Загальна характеристика похідних <i>n</i>-амінобензойної кислоти .....</b></i>	<i><b>251</b></i>
Анестезин .....	252
Прокаїну гідрохлорид .....	256
Прокаїнамід гідрохлорид .....	259
Дикаїн .....	260
<i><b>Похідні <i>n</i>-аміносаліцилової кислоти .....</b></i>	<i><b>263</b></i>
Натрію <i>n</i> -аміносаліцилат .....	263
Бепаск .....	265
<i><b>Похідні <i>o</i>-амінобензойної (антранілової) кислоти .....</b></i>	<i><b>266</b></i>
Кислота мефенамінова .....	266
Мефенамін натрієва сіль .....	267
<i><b>Похідні фенілоїтової кислоти .....</b></i>	<i><b>268</b></i>
Натрію диклофенак .....	268
<b>Амідовані похідні сульфокислот ароматичного ряду .....</b>	<b>270</b>
<i><b>Лікарські засоби хлорпохідних амідів сульфокислот .....</b></i>	<i><b>270</b></i>
Хлорамін .....	270
Пантоцид .....	272
<i><b>Лікарські засоби – похідні алкілуреїдів сульфокислот .....</b></i>	<i><b>274</b></i>
Бутамід .....	274
Хлорпропамід .....	276
Букарбан .....	277
Глібенкламід .....	277
Преліан .....	279
<b>Лікарські речовини – похідні амідів сульфанілової кислоти (сульфаніламідні лікарські засоби) .....</b>	<b>279</b>
Стрептоцид .....	285
Стрептоцид розчинний .....	286
Сульфацил-натрій .....	287
Сульгін .....	288

Уросульфан .....	289
Норсульфазол .....	290
Норсульфазол-натрій .....	290
Етазол .....	291
Етазол-натрій .....	291
Сульфаліміезин .....	292
Фталазол .....	293
Сульфаліметоксин .....	294
Сульфален .....	295
Сульфазин .....	296
Сульфаметоксазол .....	297
Бактрим .....	297
Сульфапірилазин .....	298
Сульфапірилазин-натрій .....	298
Фтазин .....	298
Салазопірилазин .....	299
Салазоліметоксин .....	299
<b>Гетероциклічні сполуки .....</b>	<b>299</b>
<b>Лікарські речовини – похідні п'ятичленних гетероциклів .....</b>	<b>300</b>
<i>Лікарські речовини – похідні фурану .....</i>	<i>300</i>
Нітрофурацол .....	300
Нітрофурантоїн .....	303
Фуразолідон .....	304
Фуросемід .....	305
<i>Лікарські речовини – похідні піролу .....</i>	<i>305</i>
Пірацетам .....	305
Повідон .....	307
Повідон-йод .....	308
<i>Лікарські речовини – похідні піразолу .....</i>	<i>309</i>
Феназон .....	310
Метамізолу натрієва сіль .....	313
Буталіон .....	315
<i>Лікарські речовини – похідні імідазолу .....</i>	<i>317</i>
Тіамазол .....	318
Метронідазол .....	319

<i><b>Лікарські речовини – похідні тριαзолу</b></i> .....	320
Гіотриазолін .....	320
<i><b>Лікарські речовини – похідні імідазолу</b></i> .....	322
Клонідину гідрохлорид .....	322
<b>Лікарські речовини – похідні шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом</b> .....	323
<i><b>Лікарські речовини – похідні піридину</b></i> .....	323
Діетиламід нікотинової кислоти .....	323
Корліамін .....	326
Ніколін .....	327
Ізоніазид .....	328
Фтывазид .....	330
<i><b>Лікарські речовини – похідні піперидину</b></i> .....	333
Промедол .....	333
<i><b>Лікарські речовини – похідні хінуклідину</b></i> .....	334
Апеклілін .....	334
Оксилілін .....	335
Фенкарол .....	336
<b>Лікарські речовини – похідні шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами: похідні піримідину</b> .....	323
<i><b>Лікарські речовини – похідні барбітурової кислоти</b></i> .....	337
<i><b>Лікарські речовини – похідні гексагідропіримідиндіону</b></i> .....	347
Гексамілін .....	347
<i><b>Лікарські речовини – похідні урацилу</b></i> .....	348
Метилурацил .....	348
Калію оботат .....	349
Фторафур .....	349
Фторурацил .....	349
Триметоприм .....	354
<b>Лікарські речовини – похідні конденсованих гетероциклів</b> .....	355
<i><b>Лікарські речовини – похідні бензопірону</b></i> .....	355
Неоликмарин .....	356
<i><b>Лікарські речовини – похідні бензімідазолу</b></i> .....	359
Дибазол .....	359
Омепразол .....	362

<b><i>Лікарські речовини – похідні індолу</i></b> .....	364
Індометацин .....	364
<b><i>Лікарські речовини – похідні хіноліну</i></b> .....	367
Нітроксолін .....	367
Хінгамін .....	370
Хіношид .....	371
<b><i>Фторхінолони</i></b> .....	372
Офлоксацин .....	372
Норфлоксацин .....	373
Ломефлоксацин .....	373
Ципрофлоксацину гідрохлорид .....	373
<b><i>Лікарські речовини – похідні акридину</i></b> .....	375
Етакридину лактат .....	376
<b><i>Лікарські речовини – похідні фенотіазину</i></b> .....	379
<b><i>Лікарські засоби – похідні бензодіазепіну</i></b> .....	384
Діазепам .....	384
Оксазепам .....	385
Нітразепам .....	385
Хлозепід .....	385
Феназепам .....	386
<b><i>Лікарські речовини – похідні бензотіадіазину</i></b> .....	389
Гідрохлортіазид .....	389
<b><i>Лікарські речовини – нуклеозиди пурину</i></b> .....	391
Ацикловір .....	391
Медкаптопурин .....	393
Кислота аленозинтрифосфорна .....	395
Рибоксин .....	396
<b><i>Біологічно активні сполуки природного походження та їх синтетичні аналоги</i></b> .....	397
<b><i>Лікарські речовини з групи алкалоїдів</i></b> .....	397
<b><i>Алкалоїди – похідні хінолізину і хінолізидину</i></b> .....	401
Питизин .....	401
Пахікарпіну гідройодид .....	402
<b><i>Алкалоїди – похідні тропану</i></b> .....	403
<b><i>Тропанові алкалоїди групи тропіну</i></b> .....	403
Атропін сульфат .....	404

Скополаміну гідробромід .....	406
Синтетичні аналоги атропіну .....	407
Гоматропіну гідробромід .....	407
Тропацін .....	408
<i>Тропанові алкалоїди групи екгоніну</i> .....	409
Кокаїну гідрохлорид .....	409
<i>Алкалоїди – похідні піролізидину</i> .....	411
Платифіліну гідротартрат .....	411
<i>Алкалоїди – похідні хіноліну</i> .....	412
Хініну сульфат .....	413
Хініну гідрохлорид .....	413
Хініну дигідрохлорид .....	413
<i>Алкалоїди – похідні бензілзохіноліну</i> .....	416
Папаверину гідрохлорид .....	416
Дротаверину гідрохлорид .....	418
<i>Алкалоїди – похідні фенантренизохіноліну</i> .....	418
Морфіну гідрохлорид .....	420
Кодеїн .....	421
Кодеїну фосфат .....	422
Етилморфіну гідрохлорид .....	423
<i>Лікарські засоби – похідні апорфіну</i> .....	424
Апоморфіну гідрохлорид .....	425
Глауцину гідрохлорид .....	426
<i>Алкалоїди – похідні пурину</i> .....	426
Кофеїн .....	427
Теофілін .....	427
Теобромін .....	427
Кофеїн-бензоат натрію .....	432
Еуфілін .....	433
Дипрофілін .....	434
Ксантинолу нікотинат .....	435
<i>Алкалоїди – похідні індолу та їх синтетичні аналоги</i> .....	435
Фізостигміну саліцилат .....	435
Прозерин .....	436
<i>Алкалоїди – похідні імідазолу</i> .....	436
Пілокарпіну гідрохлорид .....	436

<i>Алкалоїди, що містять екзоциклічний нітроген</i> .....	438
Ефедрину гідрохлорид .....	438
<b>Лікарські речовини з групи вуглеводів і глікозидів</b> .....	440
<i>Лікарські речовини з групи вуглеводів</i> .....	440
Глюкоза безводна .....	440
Сахароза .....	444
Цукор молочний (лактоза) .....	446
<i>Лікарські речовини з групи глікозидів</i> .....	447
<i>Серцеві глікозиди</i> .....	.....
<i>Дубильні речовини, або таніни</i> .....	451
Танін .....	452
<b>Лікарські речовини з групи вітамінів</b> .....	453
<i>Вітаміни аліфатичного ряду</i> .....	454
Кислота аскорбінова .....	454
Кальцію пангамат .....	457
Кальцію пантотенат .....	459
<i>Вітаміни аліциклічного ряду</i> .....	461
Ретинолу ацетат .....	461
Ергокальциферол .....	462
<i>Вітаміни ароматичного ряду та їх синтетичні аналоги</i> .....	463
Вікасол .....	464
<i>Вітаміни гетероциклічного ряду</i> .....	466
<i>Похідні хроману</i> .....	466
Токоферолу ацетат .....	466
Рутин .....	468
<i>Похідні піридину</i> .....	470
Кислота ніотинова .....	471
Нікотинамід .....	473
Піридоксину гідрохлорид .....	474
<i>Похідні піримідину і тіазолу</i> .....	476
Тіаміну гідробромід .....	477
Тіаміну гідрохлорид .....	480
Кокарбоксілаза .....	481
<i>Похідні ізоалоксазину</i> .....	481
Рибофлавін .....	481
<i>Похідні птерину</i> .....	483

Кислота фолієва .....	483
<i>Похідні корину</i> .....	486
Піанокобаламін .....	487
<b>Лікарські речовини з групи гормонів та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги</b> .....	488
<b><i>Гормони шишковидної залози</i></b> .....	488
Тиреоїдин .....	489
<b><i>Гормони мозкового шару надниркових залоз та їх синтетичні аналоги</i></b> .....	490
Адреналін у тартрат .....	491
Норадреналін у гідротартрат .....	491
Мезатон .....	494
<b><i>Стероїдні гормони та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги</i></b> .....	496
<b><i>Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги</i></b> .....	499
Дезоксикортикостерон у ацетат .....	501
Кортизон у ацетат .....	502
Гідрокортизон у ацетат .....	502
Преднізолон .....	503
Дексаметазон .....	504
Триамцинолон .....	504
Флюоцинолон у ацетонід .....	505
Флюометазон у півалат .....	505
<b><i>Гестагенні гормони</i></b> .....	506
Прогестерон .....	506
Прегнін .....	507
<b><i>Андрогенні гормони і напівсинтетичні анаболічні речовини</i></b> .....	508
Тестостерон у пропіонат .....	509
Метилтестостерон .....	509
Метандростенолон .....	510
Метиландростендіол .....	511
Феноболін .....	511
<b><i>Естрогенні гормони та їх аналоги</i></b> .....	512
Естрадіол у дипропіонат .....	513
Етинілестрадіол .....	514
<b><i>Синтетичні сполуки естрогенної дії</i></b> .....	515

Синестрол .....	515
Діетилстильбестрол .....	515
Простагландини .....	518
<b>Лікарські речовини з групи антибіотиків та їх напівсинтетичні аналоги .....</b>	<b>519</b>
<b><i>Антибіотики аліциклічної будови і їх напівсинтетичні аналоги (тетрацикліни) .....</i></b>	<b>522</b>
<i>Природні тетрацикліни .....</i>	522
Тетрациклін .....	522
<i>Напівсинтетичні тетрацикліни .....</i>	523
Доксицикліну хіклат .....	523
Метацикліну гідрохлорид .....	523
<b><i>Антибіотики ароматичного ряду .....</i></b>	<b>526</b>
Левоміцетин .....	527
Левоміцетину стеарат .....	527
Левоміцетину сулкінат розчинний .....	527
<b><i>Інші антибіотики гетероциклічної структури та інгібітори β-лактамов .....</i></b>	<b>534</b>
β-лактамов .....	534
Пеніциліни .....	534
Цефалоспорини .....	540
Інші антибіотики гетероциклічної структури .....	543
<b><i>Антибіотики-глікозиди .....</i></b>	<b>543</b>
<i>Стрептоміцини .....</i>	543
Стрептоміцину сульфат .....	544
<b><i>Антибіотики-аміноглікозиди .....</i></b>	<b>546</b>
<i>Лінкоміцини .....</i>	547
Лінкоміцину гідрохлорид .....	547
<i>Антибіотики-макроліди .....</i>	548
<i>Антибіотики-анзаміцини .....</i>	549
<b><i>Полієнові антибіотики .....</i></b>	<b>549</b>
<b><i>Антибіотики-поліпептиди .....</i></b>	<b>550</b>
<b><i>Противухлинні антибіотики .....</i></b>	<b>550</b>
<b><i>Література .....</i></b>	<b>551</b>



## Передмова

**Ш**ановний читачу! Дорогі наші студенти і вельмишановні колеги! Вашій увазі пропонується підручник з фармацевтичної хімії, створений спільною працею колективів кафедр фармацевтичної і медичної хімії Національного фармацевтичного університету та видавництва “Нова книга”. Підручник призначений насамперед для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III–IV рівнів акредитації. У основу підручника покладено програму з фармацевтичної хімії, затверджену Міністерством охорони здоров’я України та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти. В ньому зроблено спробу порівняно доступно викласти програмний матеріал у відповідності з сучасним станом розвитку фармацевтичної хімії. При написанні підручника ми виходили з того, що студенти III–V курсів вже мають достатній рівень знань з хімії, тому, щоб уникнути надмірного збільшення об’єму книги, автори відмовились від повторення окремих реакцій.

Фармацевтична хімія – наука, яка бурхливо розвивається. Щороку рік на ринку з’являються все нові й нові лікарські засоби, розробляються нові, досконаліші методи синтезу і аналізу давно відомих ліків (так званих “дженериків”). Ось чому автори не мали на меті охопити абсолютно всі методи отримання чи дослідження лікарських речовин, а вважали за необхідне зробити їх узагальнення і надати конкретний матеріал на прикладі найбільш характерних представників окремих груп лікарських речовин, що дасть змогу студентам творчо підійти до засвоєння програмного матеріалу.

Підручник складається з трьох частин. У першій частині “Загальна фармацевтична хімія” наведено основні джерела і способи отримання

лікарських засобів, шляхи створення нових ліків. В рамках ознайомлення зі структурою і змістом Державної фармакопеї України (ДФУ) подано хімічну сутність тестів з ідентифікації і випробування на чистоту та допустимі межі вмісту домішок, описано визначення елементного складу та функціональних груп речовин органічної природи.

У другій і третій частинах розглядаються особливості фармацевтичного аналізу лікарських речовин по групах відповідно до складу та хімічної будови: неорганічні – по групах Періодичної системи, органічні – у відповідності з наявністю функціональних груп, природні біологічно активні сполуки – за хімічною будовою та біологічною дією (алкалоїди, глікозиди, вітаміни, гормональні препарати, антибіотики та ін.).

Кожна група лікарських засобів викладена в окремому розділі за єдиним планом: спочатку дається загальна характеристика, способи отримання, фізико-хімічні властивості, реакції та методи ідентифікації, випробування на чистоту, найбільш широко вживані методи кількісного визначення, особливості умов зберігання, фармакологічна дія та застосування в медичній практиці. При цьому найбільшу увагу приділено сучасним лікарським засобам і методам їх дослідження.

Автори сподіваються, що запропонований підручник допоможе студентам глибоко засвоїти теоретичний матеріал, свідомо і творчо підійти до виконання практичної роботи з аналізу лікарських засобів, сформуватися ерудованими, всебічно освіченими спеціалістами, які в кожній справі розуміють її суть.

В розділах “Ідентифікація” та “Визначення домішок”, де йдеться про визначення певних іонів (коли протилежний іон невідомий або не названий) взаємодією з конкретно наведеною у методиці речовиною (речовинами), вважаємо за доцільне приводити рівняння реакцій в іонно-молекулярному вигляді. В інших розділах рівняння реакцій наведені переважно у молекулярному вигляді. Деякі складні реакції органічних речовин наведені схематично і не урівняні.

Хотілося б обговорити також стан справ з хімічною і фармакопейною номенклатурами. Здавалося б, існують достатньо прості правила, що назви елементів походять від їх латинських назв, назви простих речовин залишаються тривіальними, назви кислот походять від назв їх аніонів (сульфатна, нітратна, хлоридна (!)). У нашому випадку справа



ускладнюється тим, що саме несучасну номенклатуру використовують автори Державної Фармакопеї України. І ми можемо скільки завгодно писати про визначення іонів феруму чи додавання нітратної кислоти – студент, який після підручника візьме до рук фармакопею, нічого подібного там не знайде. Особливо складно, коли йдеться про назви неорганічних лікарських засобів. З точки зору хімії ми маємо, наприклад, написати “феруму сульфат гептагідрат”, але ж у фармакопеї і на етикетці буде написано “заліза сульфат гептагідрат”. Є два виходи: або використовувати фармакопейну термінологію і законсервувати цю ситуацію, або застосовувати сучасну термінологію паралельно з фармакопейною (що автори намагалися зробити), готувати спеціаліста, який би вільно орієнтувався і переходив з однієї системи номенклатур на іншу і врешті-решт колись ліквідував різницю між ними.

Автори будуть вдячні за критичні зауваження та побажання, які будуть враховані в подальшій роботі над підручником з фармацевтичної хімії.

*Частина*

**I**

---

---

**ЗАГАЛЬНА  
ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ХІМІЯ**



---

## **Предмет і зміст фармацевтичної хімії**

Фармацевтична хімія – наука, яка вивчає будову, фізичні та хімічні властивості лікарських речовин, способи їх одержання; взаємозв'язок між їх хімічною будовою та дією на організм; методи контролю якості та умови зберігання ліків, а також застосування їх у медицині.

Завдання фармацевтичної хімії вирішуються за допомогою фізичних, хімічних, фізико-хімічних та біологічних методів, які використовуються як для синтезу, так і для аналізу лікарських засобів.

Фармацевтична хімія – наука прикладна. Вона базується на знанні таких хімічних наук, як неорганічна, органічна, аналітична, фізична, колоїдна, біологічна хімії.

У тісному зв'язку з неорганічною та органічною хіміями фармацевтична хімія досліджує способи синтезу лікарських речовин.

Оскільки їх дія на організм залежить як від хімічної структури, так і від фізико-хімічних властивостей, фармацевтична хімія використовує закони фізичної хімії.

При здійсненні контролю якості лікарських засобів застосовують методи аналітичної хімії, реакції і процеси органічної хімії. Останнім часом провідну роль у підтвердженні доброякісності ліків відіграють фізико-хімічні методи аналізу, застосування яких потребує ґрунтовних знань фізики, хімії, математики. Потреба гарантувати достовірність отриманих результатів кількісноговизначення вимагає валідації анатомічних методик і застосування законів математичної статистики.

Саме інтегруючи закони і методи багатьох наук, фармацевтична хімія стоїть на сторожі якості лікарських засобів, а значить здоров'я народу.

---

## **Основні джерела та способи одержання лікарських засобів**

За своєю природою всі лікарські речовини поділяються на дві великі, але нерівнозначні групи – неорганічні та органічні. Джерелом добування неорганічних ліків є поклади гірських порід і корисних копалин, мінеральні води лиманів, озер і джерел, бурові води, морська вода. З цією ж метою можуть бути використані зольні залишки від спалювання різних видів органічного палива, відходи деяких хімічних виробництв.

Спостерігаючи за тваринами, людство здавна, з первинних часів використовувало для лікування різноманітних захворювань попіл, глину, грязі, воду з мінеральних, особливо термічних джерел. Ще більшого розвитку ідея застосування неорганічних хімічних засобів для лікування хвороб набула в часи середньовіччя у працях алхіміків, які з цією метою широко застосовували сполуки ртуті, сур'язу, купруму, цинку, арсену, феруму. Адже алхіміки шукали “філософський камінь” не лише як засіб для перетворення неблагородних металів у золото, але й як еліксир вічної молодості і здоров'я. Під час цих пошуків вони розробили основні методи добування і очистки речовин, такі як перегонка, сублимація, кристалізація, осадження, фільтрування. В процесі пошуків алхіміки отримали такі важливі речовини, як неорганічні та органічні кислоти, солі, спирт, ефір.

Натрію і калію хлориди для медичних цілей добувають з природних покладів цих солей, після чого піддають ретельному очищенню, аби позбутися домішок і досягти необхідного ступеня чистоти. Більшість лікарських засобів неорганічної природи добувають шляхом неорганічного синтезу із природних мінералів та продуктів великотоннажної хімічної промисловості. Зокрема, так одержують натрію гідрокарбонат, натрію тіосульфат, натрію нітрит, солі бісмуту, арсену, лужноземельних металів. Особливістю їх добування для медичних цілей є використання чистих вихідних речовин і ретельне очищення продуктів реакції.

Важливим джерелом лікарських сполук є різноманітна рослинна сировина: плоди, насіння, квіти, листя, кора, корені і кореневища, які самі по собі можуть бути лікарськими засобами. З них виділяють ефірні чи жирні олії, смоли, білки, вуглеводи, які або прямо використовуються як лікарські засоби, або є вихідними речовинами для їх добування. Рослинна сировина є джерелом одержання природних біологічно активних речовин, таких як алкалоїди, глікозиди, флавоноїди, терпеноїди, вітаміни і т.д.

Упродовж тисячоліть людство з лікувальною метою застосовувало лікарські рослини для нанесення на рани, вживання всередину. Ідея, що лікарська рослина складається з основної маси-баласту і “діючого начала”, належить давньоримському лікарю Клавдію Галену (II ст.). Він рекомендував лікарську рослину сировину спочатку висушити, а вже потім готувати з неї настої, відвари, екстрагуючи “діюче начало”. Гален описав понад 300 лікарських засобів; багато з цих галенових препаратів не втратили свого значення і дотепер. Швейцарський лікар і хімік Філіп



Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, відомий під псевдонімом Парацельс, вперше висловив думку, що всі процеси в організмі є складними хімічними перетвореннями, і дослідив вплив на організм багатьох речовин рослинного і мінерального походження. На відміну від Галена, Парацельс вважав, що для виділення діючих начал лікарських рослин необхідна більш інтенсивна і багаторазова обробка сировини різноманітними розчинниками. В результаті такої обробки утворюється витяг – есенція, але лише п'ятий витяг (“квінтесенція”, від латинського *quinta* – п'ята) вміщує необхідну речовину і є лікарським засобом.

На сучасному етапі лікарську рослинну сировину застосовують для приготування чаїв, настоїв, відварів, галенових препаратів, таких як настоянки і екстракти, виділяють з неї суму біологічно активних речовин, котру або вживають безпосередньо як лікарський засіб, або ж розділяють на окремі компоненти, які або є лікарськими речовинами, або слугують сировиною для одержання на їх основі напівсинтетичних лікарських засобів з поліпшеними властивостями.

У деяких випадках, коли природні запаси рослинної сировини не можуть задовільнити попит, а вирощування рослин неможливе або економічно недоцільне, застосовують метод вирощування ізольованих культур тканин на штучних живильних середовищах. Експериментально доведено, що в цих умовах рослинні клітини здатні синтезувати різноманітні біологічно активні речовини подібно до того, як це відбувається при вирощуванні цілої рослини. Їх виділяють з висушеної або сирій біомаси так само, як з рослинної сировини. Найбільш перспективною така технологія є для ендемічних видів, багатьох тропічних і субтропічних рослин, вирощування яких у нашій країні неможливе в силу кліматичних умов.

Відходи м'ясопереробної промисловості, зокрема органи, тканини, залози забитих тварин, є сировиною для добування лікарських засобів тваринного походження. Зокрема, переробкою підшлункових залоз свиней добувають інсулін, із щитоподібних залоз виробляють тиреоїдин і т.д. Із крові спеціально гіперімунізованих тварин добувають імунні лікувально-профілактичні сироватки, що містять антитіла проти бактерій, вірусів, ендотоксинів, отрут змій, павуків та ін.

В сучасному світі важливим джерелом лікарських засобів є продукція мікробіологічної та біотехнологічної промисловості. Вона добуває амінокислоти, поліпептиди, білки, ферменти, антибіотики, вітаміни і

багато іншої продукції. До багатотоннажних продуктів належить етиловий спирт і органічні кислоти, зокрема оцтова.

Основними джерелами добування органічних лікарських речовин є природний газ і нафта, кам'яне вугілля, горючі сланці. Природний газ очищують і фракціонують, відділяючи газовий конденсат. Газ є сировиною для добування метанолу, формальдегіду, етилену, ацетилену, пропілену, які у свою чергу є сировиною для багатьох хімічних виробництв. Склад сирової нафти дуже різноманітний залежно від родовища. Її піддають фракційній перегонці, під час якої, як правило, виділяють такі фракції: петролейний ефір (t кип. 20–60 °C), бензин (прямогонний бензин; (t кип. 40–200 °C)), гас (t кип. 175–275 °C), дизельне паливо (t кип. 250–300 °C), мастила (t кип. понад 300 °C), нелеткий залишок (парафін, петролатум, нафтова смола, асфальт). Відповідною переробкою з нафти добувають такі лікарські засоби як вазелін, вазелінове масло, парафін. Подальше фракціонування і крекінг можуть давати сировину для багатьох хімічних, зокрема фармацевтичних виробництв.

Для добування різноманітних органічних речовин використовують продукти сухої перегонки кам'яного вугілля, дерева, горючих сланців. Під час коксування кам'яного вугілля на коксохімічних виробництвах отримують також кам'яновугільну смолу, яка є складною сумішшю понад 400 різноманітних ароматичних і гетероциклічних сполук. За допомогою ректифікаційних колонок смолу розганяють на такі фракції: легке масло (t кип. до 170 °C; містить бензол, толуол, ксилол, тіофен, сірковуглець, піридин і т.д.), фенольна фракція (t кип. 170–210 °C; містить фенол, крезолі, нафталін, азотисті і сірчисті сполуки і т.д.), нафталінова фракція (t кип. 210–230 °C; містить нафталін, метилнафталін, тіонафтен, індол і т.д.), поглинальна фракція (t кип. 230–270 °C; містить похідні нафталіну, аценафтен, флюорен, індол і т.д.), антраценова фракція (t кип. 270–360 °C; містить антрацен, фенантрен, карбазол, парафіни і т.д.), пек кам'яновугільний (t кип. понад 360 °C; містить парафіни, пірен, хризен і т.д.). Потім кожну фракцію додатково переганяють у вужчому інтервалі температур і піддають додатковій очистці, яка включає адсорбцію, обробку концентрованою сульфатною кислотою або лугами і т.д. В результаті виділяють окремі речовини, які можуть слугувати лікарськими речовинами (наприклад, фенол) або вихідними речовинами для синтезу різноманітних органічних, зокрема лікарських речовин.





Під час піролізу деревини добувають деревинне вугілля і дві фракції рідини – підсмольну воду, що містить метиловий спирт, ацетон, оцтову кислоту, та дьоготь, який є складною сумішшю багатьох речовин, зокрема фенолів.

Сухою перегонкою горючих сланців, які містять багато сірки, добувають такі лікарські речовини, як іхітол і деякі гетероциклічні сполуки.

Виділені з продуктів нафтохімічної, коксохімічної, лісохімічної промисловості органічні речовини далі є вихідними речовинами або реагентами повного хімічного синтезу лікарських речовин. Бурхливий розвиток органічної хімії в другій половині ХІХ сторіччя призвів до появи синтетичних лікарських засобів, таких як хлораль, саліцилова кислота. До кінця сторіччя синтез лікарських речовин набув уже промислових масштабів. Наприклад, фірма Баєр випустила такі лікарські засоби, як фенацетин (1888 р.), аспірин (1899 р.).

З тих часів стан розвитку фармацевтичної промисловості кардинально змінився. Були створені, впроваджені у виробництво, а потім замінені новими, більш ефективними, тисячі синтетичних ліків. У сучасному світі головною вимогою до лікарських засобів є не лише висока ефективність, але й безпечність застосування. Перед фармацевтичною промисловістю України стоїть завдання повністю перейти до гарантування якості лікарських засобів шляхом впровадження і дотримання при їх виробництві міжнародного зведення обов'язкових норм і правил, відомих як “Good manufacturing practice” (GMP) – “Належна виробнича практика”, а також до регулярного незалежного контролю (інспектування) підприємств-виробників з метою засвідчення того, що GMP ними дотримується.

Правила GMP були розроблені у США в 1963 р. Протягом 60–70-х років ХХ ст. завдяки зусиллям експертів ВООЗ принципи GMP набули широкого розповсюдження в усьому світі. Правила GMP регламентують такі положення:

- організаційну структуру підприємства;
- обов'язки відділу контролю якості;
- кваліфікацію персоналу;
- характеристики будов, приміщень, обладнання;
- особливості проведення контролю компонентів і закупорювальних матеріалів;
- організацію технологічного процесу;

- критерії оцінки пакувальних і маркувальних матеріалів, операції з пакування і маркування;
- терміни придатності, умови відвантаження і зберігання;
- реєстрацію, лабораторний контроль (аналіз фізико-хімічних параметрів, визначення стабільності, зберігання стандартних зразків, утримання лабораторних тварин) та звітність.

У правилах GMP особливе значення надається валідації фармацевтичного виробництва: документованому підтвердженню відповідності умов виробництва, обладнання, технологічного процесу, якості проміжних і готових фармацевтичних продуктів вимогам діючої нормативної документації.

Впровадження правил GMP, які носять системний і профілактичний характер, а також наступне інспектування діючих підприємств державними органами спрямовані на **запобігання** виникненню дефектів, здатних негативно вплинути на якість готових лікарських засобів у процесі їх виробництва.

---

## Шляхи створення нових лікарських засобів

Фармакопеї різних країн нараховують, за різними даними, від 2 до 15 тисяч лікарських засобів. Щорічно у світі реєструється 50–70 нових, дійсно оригінальних лікарських засобів, і роботи зі створення нових не припиняються.

Чим же зумовлена необхідність створення все нових і нових ліків? У першу чергу появою нових хвороб. За даними ВООЗ, з 1975 по 1996 р. зареєстровано понад три десятки нових хвороб. Серед захворювань, які викликають найбільше занепокоєння, слід відзначити ВІЛ-СНІД, лихоманку Ебола, атипову пневмонію, пріонові інфекції, такі як губчата енцефалопатія. Останнім часом людство уважно спостерігає, чи не відбудеться мутація небезпечного вірусу пташиного грипу  $H_5N_1$ , яка могла б призвести до виникнення пандемії.

Не менш небезпечною є і поява все нових штамів мікроорганізмів, резистентних до лікарських засобів, що широко використовуються в медичній практиці. У 1963 р. вперше описані випадки запалення легенів, які не піддавалися лікуванню тетрацикліновими антибіотиками. Пізніше збудники цього захворювання набули резистентності до еритроміцину і



лінкоміцину, а зараз мультирезистентні штами повсюдно поширились у Європі і США. Особливо небезпечним є поширення останнім часом захворюваності на туберкульоз, викликане штамми, стійкими до найбільш поширених протитуберкульозних засобів, що набуло характеру епідемії.

Ще одним фактором, який спонукає до створення нових ліків, є розвиток медичної науки. Поява нових медичних технологій потребує відповідного фармакологічного супроводження. Так, розвиток трансплантології зумовив необхідність пошуку нових, високоефективних імунодепресантів, які б запобігали відторгненню пересаженого органа. Вживлення штучних клапанів серця потребує фармакологічної регуляції зсідання крові.

Загальне підвищення рівня життя робить ще більш актуальним питання підвищення не лише тривалості, але й якості життя, що, у свою чергу, вимагає створення нових, ефективніших, зручніших, менш токсичних ліків.

Одним із факторів, який спонукає до пошуку нових ліків, є соціально-економічний. Відомо, що Україна належить до країн з низьким середнім рівнем життя населення. Хворі в Україні, країнах СНД, країнах “третього світу” не можуть дозволити собі купувати високоефективні, але дорогі ліки виробництва провідних західних фірм, тому пошук нових, ефективних, безпечних, але недорогих ліків залишається актуальним.

Оригінальні, вперше запатентовані фірмою-розробником і випущені на ринок лікарські засоби у США, а слідом за ними і у всьому світі, прийнято називати “брендами” (від First Brand – перша фабрична марка). Строк дії патентного захисту в США складає 17 років, у країнах Європи – 20. У цей час інші компанії можуть випускати цей лікарський засіб лише після придбання ліцензії. Після закінчення терміну дії патенту будь-яка фармацевтична компанія може випускати той самий лікарський засіб за своєю технологією і під своєю торгівельною назвою. Такі лікарські засоби називають “дженериками”. Переважна більшість ліків, які випускають зараз на ринок фармацевтичні компанії України, є саме дженериками. У США жорсткі вимоги стандартів внутрішнього законодавства змушують фірму-виробника дженериків досягати мінімум 92–98 % ефективності по відношенню до брэнда, після чого до назви препарату додається аббревіатура NBE (National Brand Equivalent), що означає рівнозначність марці. Лікарські засоби, що набули широкого розповсюдження, можуть за заявкою фірми-виробника отримати у ВООЗ

міжнародну непатентовану назву (INN – International Nonproprietary Names), яку рекомендується наводити при маркуванні лікарського засобу та в інформаційних матеріалах поряд з фірмовою назвою. Це дозволяє простіше розібратися у розмаїтті назв.

Серед переваг ліків-джереників називають те, що за час їх використання (близько 20 років) стають відомі особливості їх фармакологічної дії, всі плюси і мінуси. З цим пов'язаний ще один шлях створення нових ліків – нове застосування вже відомих лікарських речовин. В процесі застосування антигельмінтного лікарського засобу левамізолу (декарісу) було встановлено, що він може виступати в ролі імуномодулятора – посилювати слабку реакцію клітинного імунітету, послаблювати сильну і не впливати на нормальну. Мідантан, запропонований спочатку як противірусний засіб, зараз використовується для лікування паркінсонізму. Найбільш вдалим у цьому відношенні є силденафілу цитрат, який спочатку використовувався як серцево-судинний засіб, а зараз відомий усьому світові як “Віагра”.

Одним із традиційних, але досі не вичерпаних джерел пошуку нових лікарських речовин є рослинна сировина. Дослідження ще не вивчених лікарських рослин, які застосовуються в народній медицині, дослідження видів, близьких до тих, що вже застосовуються в медичній практиці, поглиблене вивчення недостатньо досліджених видів рослинної сировини дозволяє виявити і поділити на окремі компоненти суми біологічно активних речовин із цінною фармакологічною дією. В деяких випадках, коли структура виділених речовин достатньо проста, в подальшому переходять до їх синтезу, який у багатьох випадках економічно доцільніший. Так, вже зараз синтезують деякі алкалоїди, вітаміни, антибіотики, компоненти ефірних олій.

Дуже перспективним джерелом біологічно активних речовин обіцяє стати шойно розпочате дослідження гідробіонтів – організмів, що мешкають у водній стихії (водоростей, коралів, молюсків, риб і т. п.). Їх дослідження вже дало перші багатообіцяючі результати: так, із тканин деяких видів акул виділено новий антибіотик скваламін, а з певних видів австралійських коралів виділено речовини з високою протипухлинною активністю.

Одним зі шляхів створення нових лікарських речовин є модифікація структури природних біологічно активних речовин. Розпочалися такі

роботи давно і йшли паралельно з виділенням, встановленням структури і запровадженням у медичну практику лікарських речовин природного походження. Так, бромванням відомого аналептичного лікарського засобу камфори за аналогією з неорганічними бромідами отримали заспокійливий лікарський засіб бромкамфору. Етилування морфіну гідрохлориду дозволило отримати етилморфіну гідрохлорид – протикашльовий і офтальмологічний засіб. Модифікація структури атропіну – етерифікація спирту тропіну іншими кислотами – призвела до появи таких лікарських засобів, як гоматропін, тропацин, тропafen. Алкілуванням пуринових алкалоїдів теofilіну і теоброміну отримано дипрофілін, ксантинолу нікотинат, пентоксифілін. Введенням гідроксietильних груп у біофлавоноїд рутин синтезовано відомий ангіопротектор троксевазин. Особливо масштабні роботи з модифікації природних структур проводяться у двох групах лікарських речовин – гормонів і антибіотиків.

Одразу після виявлення перших стероїдних гормонів з'ясувалося, що їх вміст у тваринній сировині дуже низький, а виділення має значні труднощі, тому зараз їх отримують синтетично. Як сировину використовують природні сполуки, що вже мають стероїдний цикл – холестерин, алкалоїд соласодин або сапонін діосген. У процесі медичного застосування глюкокортикостероїдів як протизапальних, протиалергічних, десенсибілізуючих засобів з'ясувалося, що їх вплив на вуглеводний і жировий обмін викликає шкідливу побічну дію. Модифікація структури кортикостероїдів дозволила отримати сполуки, активність яких у десятки і сотні разів перевищує кортизон при практично повній відсутності впливу на вуглеводний обмін; до них належать, зокрема, фторовані похідні. Паралельно модифікація структури дозволила отримати анаболіки, які не мають андрогенного ефекту, а також значно активніші гестагени і естрогени, що використовуються у протизаплідних пігулках.

Широке застосування антибіотиків досить швидко призвело до появи штамів мікроорганізмів, стійких до їх впливу. Це, у свою чергу, спонукало вчених модифікувати структуру природних антибіотиків у пошуках більш стійких речовин із широким спектром дії, активних щодо резистентних форм. Серед  $\beta$ -лактамних антибіотиків природні сполуки вже майже не застосовуються, їх замінили лікарські засоби третього і четвертого покоління.

Дуже близьким до модифікації природних сполук способом пошуку нових ліків є створення синтетичних засобів, близьких за структурою до природних сполук. Зокрема, аналогом природного алкалоїду папаверину, що має спазмолітичну дію, є синтетичний дртаверину гідрохлорид (НО-ШПА). Аналогом нестійкого до окиснення адреналіну є синтетичний мезатон і ціла низка  $\beta$ -адреностимуляторів (ізадрин, орципреналін, салбутамол і т.ін.). Виділення фармакофору в структурі кокаїну дозволило створити ряд місцевих анестетиків – анестезин, новокаїн, дикаїн і т. д.

Найбільш поширеним є емпіричний пошук нових лікарських засобів, який здійснюється методом проб і помилок (метод “наукового тикун”). Виходячи з певних емпірично встановлених закономірностей та уявлень про вплив на біологічну активність тих або інших функціональних груп синтезується певна велика кількість нових сполук, які піддають скринінгу (просіюванню), тобто перевіряють на біологічну активність за кількома (бажано якомога більше) тестами з метою виявлення найбільш активних. Уперше скринінг у створенні лікарських засобів застосував П. Ерліх на початку ХХ сторіччя, коли займався пошуком протисифілітичних засобів у ряді органічних сполук арсену. Як відомо, сполука 606 була впроваджена в медичну практику під назвою “сальварсан”. Зараз статистика свідчить, що лише приблизно одна з 50–70 тисяч синтезованих сполук при умові витрати 300–500 мільйонів доларів має шанс стати брендом.

В сучасному світі розроблено так званий *тотальний, поточний* або *суцільний скринінг* (*High Throughput Screening*), який полягає в масовій перевірці біологічної активності всіх синтезованих з будь-якою метою (наприклад, як пестицид або стабілізатор пластмас) хімічних сполук. У багатьох фармацевтичних центрах речовину тестують по 30–70 і більше видах специфічної біологічної активності. В цих випробовуваннях відкидаються неактивні, малоактивні, токсичні, занадто дорогі або трудомісткі сполуки. При виявленні терапевтичного ефекту відбирають сполуку-лідер (*lead compound*), яку піддають поглибленому вивченню. Паралельно синтезують споріднені сполуки (аналоги) для виявлення в цьому ряду найбільш активної і безпечної речовини.

Розвиток методів суцільного скринінгу призвів до появи такого напрямку, як синтез “комбінаторних бібліотек” – великого ряду (іноді дуже великого) сполук, синтезованих однотипним методом з використанням серій однотипних реакцій. Ці сполуки далі піддають суцільному скринінгу.



Іноді в ролі сполуки-лідера виступає лікарська речовина, вже випущена на ринок. Отримані структури, як правило, достатньо схожі на свій прототип (терапевтичні копії).

Під час пошуків структурних аналогів сполуки-лідера використовують певні емпірично встановлені закономірності – розгалуження ланцюга, введення ненасичених зв'язків підвищує активність; подовження ланцюга в гомологічному ряду має певний оптимум, після чого активність знижується; введення гідроксильних груп підвищує активність; введення карбоксильної групи також підвищує активність і розчинність. Надати сполуці розчинності у воді можна за допомогою введення до аміногрупи метансульфонатної групи (анальгін, стрептоцид розчинний) або етерифікацією спиртового гідроксилу залишком дикарбонової кислоти (левоміцетину сукцинат). Етерифікація спиртових гідроксилів призводить до пролонгації дії.

Зараз під час пошуків структурних аналогів сполуки-лідера використовують комп'ютерне моделювання на основі QSAR (*Quantitative Structure – Activity Relationship*) кількісного співвідношення “структура – активність”. За допомогою комп'ютерного моделювання метод *розрахункового скринінгу* дозволяє не лише відсіяти малоперспективні сполуки, але й дати рекомендації з цілеспрямованого синтезу.

Одним зі шляхів пошуку нових ліків є вивчення продуктів біотрансформації вже існуючих лікарських засобів в організмі. В рамках пошуку жарознижувальних засобів було досліджено анілін, який проявив відповідний ефект, але виявився дуже токсичним. Ацетилювання аніліну дозволило знизити токсичність, і ацетанлід під назвою “антифібрин” довгий час застосовувався як жарознижувальний засіб. Дослідження біотрансформації ацетанліду показало, що в організмі він спочатку гідролізується, а потім оксигенується до параамінофенолу. Дослідження біологічної активності синтезованого параамінофенолу і його ацетильного похідного показало високу активність, але через недостатнє очищення – досить високу токсичність. Тоді були синтезовані “проліки” – етиловане похідне параацетамінофенолу – фенацетин, який в організмі гідролізується до параамінофенолу. Довгий час він застосовувався в медичній практиці. Подальші дослідження, додаткове очищення дозволили встановити, що саме домішки, навіть у незначній кількості, надавали токсич-

ності препарату, і в широку медичну практику повернувся один з найбагатотоннажніших лікарських засобів сучасності – парацетамол.

Ще одним яскравим прикладом ролі вивчення продуктів біотрансформації у розробці нових лікарських засобів є історія створення сульфаніламідів. У 1932 році німецький вчений Герхард Домагк встановив, що синтезований ним шляхом азосполучення діазотованого 4-амінобензолсульфаміду з 1,3-діамінобензолом азобарвник сульфамідохризоїдин рятує від загибелі мишей, заражених смертельною дозою гемолітичного стрептокока. Лікарський засіб був впроваджений у медичну практику під назвою “пронтозил”, а пізніше, у Радянському союзі, – “червоний стрептоцид”. У 1935 році співробітниками інституту Л. Пастера було встановлено, що в організмі тварини пронтозил розщеплюється з утворенням двох продуктів – терапевтично активного сульфаніламідів і неактивного, але токсичного 1,2,4-триамінобензолу. Так було впроваджено у медичну практику білий стрептоцид, а слідом за ним – цілу низку сульфаніламідних засобів. Пізніше шляхом азосполучення діазотованих сульфаніламідних засобів з саліциловою кислотою були синтезовані лікарські сполуки салазо-ряду – сульфосалазин, салазопіридазин, салазодиметоксин, які використовуються для лікування неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона. Біохімічні дослідження показали, що в організмі він також відновлюється з утворенням двох компонентів – сульфаніламідного і 5-аміносаліцилової кислоти. Саме 5-аміносаліцилова кислота, що проявляє специфічну протизапальну дію, була впроваджена в медичну практику під назвою “месалазин”.

Принцип створення “проліків” (*pro-drugs*) – сполук, які не мають виразної біологічної активності, але в організмі перетворюються в активні сполуки, вперше був сформульований М. В. Ненцьким у 1886 р. Аби зменшити подразливу дію саліцилової кислоти і токсичність фенолу, він отримав феноловий естер саліцилової кислоти, який у незмінному вигляді проходить через шлунок, а в лужному середовищі кишечника гідролізується з утворенням саліцилової кислоти і фенолу, які проявляють антисептичну дію. Фенілсаліцилат і зараз застосовується для лікування колітів, ентероколітів та інших подібних захворювань.

Одним із останніх досягнень в галузі технологій на фармацевтичному ринку є створення оптично чистих хіральних лікарських речовин.





Природний хлорамфенікол відповідає D (-) треоізомеру. Синтетична суміш D (-) і L (+) треоізомерів (рацемат) має вдвічі меншу активність при значно більшій токсичності і використовується зовнішньо у складі лікарського засобу “лінімент синтоміцину”. Для виготовлення інших препаратів проводять розділення оптичних ізомерів і використовують D (-) треоізомер – левоміцетин. Відомо також що D (-) ізопреналін за бронхорозширюючим ефектом у 800 разів активніший від L (+) ізомера. Правообертальний ізомер відомого протималярійного лівообертального алкалоїду хініну проявляє виразну антиаритмічну дію і є родоначальником антиаритмічних препаратів I класу.

Цікавим напрямком у створенні лікарських препаратів є комбінування двох молекул, спрямованих на вирішення однієї проблеми на різних етапах. До складу комбінованого лікарського засобу “амоксиклав” входить клавуланова кислота, яка блокує бактеріальний фермент  $\beta$ -лактамазу і  $\beta$ -лактамний антибіотик амоксицилін, який після цього знищує мікроорганізм. Лікарський засіб “ко-тримоксазол” проявляє бактерицидний ефект за рахунок подвійної блокуючої дії на метаболізм бактерій: речовина з ряду сульфаніламідів сульфаметоксазол перешкоджає біосинтезу дигідрофолієвої кислоти, а триметаприм порушує наступну стадію метаболізму – відновлення дигідрофолієвої кислоти до необхідної для розвитку мікроорганізмів тетрагідрофолієвої. Об’єднання двох подібних фармакофорних груп в одну молекулу ковалентними зв’язками дає новий напрямок у створенні ліків – створення “подвійних ліків” (*twin drugs*).

---

## Фармацевтичний аналіз

До якості лікарських засобів висуваються особливі вимоги, оскільки вони покликані гарантувати ефективність та безпеку препарату, а отже, й здоров’я кожного окремого пацієнта та суспільства в цілому.

Важливою складовою забезпечення якості лікарських засобів є фармацевтичний аналіз – сукупність методів, які дозволяють оцінити параметри якості біологічно активних речовин на всіх етапах існування ліків – від розробки та виробництва до реалізації.

Фармацевтичний аналіз має свої особливості, що відрізняють його від інших видів аналітичних досліджень. Ці відмінності пов’язані з вели-

кою різноманітністю об'єктів дослідження, оскільки лікарські засоби мають різну природу: вони можуть бути неорганічними, органічними (починаючи з найпростіших аліфатичних речовин до найскладніших макромолекулярних структур), синтетичного та природного походження, можуть являти собою індивідуальні речовини або багатокомпонентні суміші тощо. Широким є також діапазон концентрацій лікарських речовин, що аналізуються. До фармацевтичного аналізу висуваються особливі вимоги, серед яких – правильність, точність, специфічність, чутливість, а також економічність. Серед методів фармацевтичного аналізу можна виділити хімічні, фізичні та фізико-хімічні.

Асортимент лікарських засобів постійно оновлюється. Поява принципово нових наукових концепцій при їх розробці викликає необхідність постійного вдосконалення методів аналізу. Останнім часом особливо зросло значення інструментальних методів аналізу, що пов'язано з загальним науково-технічним прогресом.

Фармацевтичний аналіз залежно від поставлених завдань включає різні форми контролю якості ліків: фармакопейний аналіз, постадійний контроль у процесі виробництва, аналіз лікарських форм індивідуального виготовлення, експрес-аналіз в умовах аптеки та біофармацевтичний аналіз.

Складовою частиною фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз.

---

## Державна фармакопея України

У кожній державі вся продукція, що виробляється фармацевтичною промисловістю, повинна відповідати певним стандартам якості. Основним документом, що регламентує стандарти якості лікарських засобів, є Державна Фармакопея (національна).

Окрім національних, існують регіональні фармакопеї, які сприяють уніфікації номенклатури і вимог до якості лікарських засобів, що виробляються у різних країнах регіону.

Наприклад, у Європейському співтоваристві функціонує фармакопейна комісія, яка підготувала і в 1969 році випустила перший, а в 1971-му – другий том Фармакопеї ЄС.



Європейська фармакопея має законодавчий характер для країн Європейського співтовариства, але не замінює національних фармакопей.

Ідея створення Міжнародної Фармакопеї викликана необхідністю уніфікації номенклатури і вимог до якості лікарських засобів в усіх країнах світу. На відміну від національних фармакопей, вимоги Міжнародної Фармакопеї мають не законодавчий, а рекомендаційний характер.

У Росії перша фармакопея з'явилася у 1866 році, а всього вийшло одинадцять видань фармакопей Росії та СРСР. У той же час розвинуті країни переглядають діючі фармакопеї кожні п'ять років.

Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 244 від 19.03.97 р. Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського співтовариства. Це передбачає і поступовий перехід на європейські стандарти якості, зокрема у лікарському забезпеченні. З лютого 1998 року Україна стала спостерігачем у Європейській Фармакопеї і розпочала створення власної Державної фармакопеї, гармонізованої з Європейською Фармакопеєю. Разом із тим Державна Фармакопея України (ДФУ) має враховувати рівень розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, її традиції та національні особливості.

Указом Міністра охорони здоров'я України № 95 від 12 березня 2001 року перше видання ДФУ затверджене та введено в дію з 2001 року.

Державна Фармакопея України – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів.

ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, висунуті до лікарських засобів, обов'язкові для всіх підприємств і установ України, що виробляють, зберігають, контролюють і реалізують лікарські засоби, незалежно від форм власності.

Європейська Фармакопея регламентує якість лікарських засобів, виробництво яких здійснюється відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP). Дотепер в Україні ще не створені умови для повного переходу виробництва на обов'язкове виконання цих вимог. Це доводиться якоюсь мірою компенсувати жорсткістю вимог до якості кінцевого продукту.

При розробці Державної Фармакопеї України відповідні статті Європейської Фармакопеї були доповнені вимогами, які враховують специфі-

ку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Загальні та окремі статті (монографії) складаються з основної частини – ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї (адаптований переклад матеріалу), яка іноді доповнюється національною, позначеною літерою N, що відбиває національну специфіку України (додаткові випробування, інформаційні та інші матеріали).

Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги (вже чинні в Україні) для лікарських засобів, що випускаються в умовах, які не відповідають GMP. Це, насамперед, вимоги ДФ XI та міждержавних документів, підписаних у рамках Міждержавної комісії СНД, у тому разі, якщо вони доповнюють європейські. Відповідність Державній Фармакопеї України автоматично означає відповідність зазначеним документам. У той же час відповідність міждержавним документам СНД не завжди може означати автоматичну відповідність Державній Фармакопеї України, оскільки вона включає в себе також і вимоги Європейської Фармакопеї. Вимоги національної частини не застосовуються до лікарських засобів, що випускаються в умовах GMP, визнаних у Європейському Співтоваристві.

Концепція побудови Державної Фармакопеї України була узгоджена Фармакопейним центром з Європейською Фармакопеею. Усі формули, літерні позначення, цифровий матеріал, одиниці виміру, нумерація розділів і т. д. подані в редакції Європейської Фармакопеї. Хімічні назви дані в редакції, максимально наближеній до європейської. Це пов'язано з тим, що більша частина субстанцій, які зараз імпортуються в Україну, а також супровідна документація відповідають вимогам Європейської Фармакопеї. Максимально наближені до Європейської Фармакопеї і назви монографій та реактивів. При цьому наводяться також відповідні вітчизняні синоніми.

### ***Державна фармакопея України поділяється на такі розділи:***

#### **ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ**

1. Загальні зауваження
2. Методи аналізу
3. Матеріали та контейнери
4. Реактиви

## 5. Загальні тексти

### МОНОГРАФІЇ

### ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА СУБСТАНЦІЇ

#### 1. Загальні зауваження

Загальні положення та інші положення, що поширюються на загальні статті й монографії, включені до фармакопеї.

#### 2. Методи аналізу

Цей розділ містить підрозділи:

**2.1. Обладнання** (сита; порівняльна характеристика пористості скляних фільтрів).

**2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи**, в якому охарактеризовано методи та наведено методики проведення випробувань. Уперше у фармакопею включена стаття “Валідація аналітичних методик і випробувань<sup>№</sup>” (експериментальний доказ того, що методика придатна для розв’язання поставлених завдань).

##### **2.2.1. Визначення прозорості та ступеня каламутності рідин.**

Прозорість та ступінь каламутності рідин визначають порівнянням з розчинником або еталоном. Для дослідження використовують однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном і внутрішнім діаметром від 15 до 25 мм.

40-міліметровий шар рідини, що досліджується, порівнюють із 40-міліметровим шаром води або розчинника, або відповідного еталону. Спостереження проводять у розсіяному денному світлі через 5 хвилин після приготування еталону вздовж вертикальної осі пробірок на чорному фоні.

Для приготування еталону використовують розчини гідразину сульфату та гексаметилентетраміну, при взаємодії яких утворюється вихідна суспензія, стабільна впродовж двох місяців зберігання в скляному посуді, що не має дефектів поверхні.

Розведенням вихідної суспензії водою отримують основну суспензію, з якої, у свою чергу, готують еталони.

Рідину вважають прозорою, якщо вона витримує порівняння з водою або розчинником, використаним для приготування рідини, або її каламутність не перевищує каламутності еталону I.

**2.2.2. Визначення ступеня забарвлення рідин.** Визначення ступеня забарвлення рідин у ряду “коричневий – жовтий – червоний” проводять візуально шляхом порівняння з відповідними еталонами одним із двох методів, зазначених в окремій монографії. Еталонні розчини готують з основних, які, у свою чергу, отримують змішуванням вихідних розчинів.

Забарвлення дослідного зразка за інтенсивністю не повинне перевищувати забарвлення еталону.

Розчин вважають безбарвним, якщо він забарвлений не інтенсивніше, ніж вода Р, або розчинник, або еталон В<sub>р</sub>.

**Вихідні розчини:**

- *жовтий* – розчин феруму (III) хлориду в розчині кислоти хлористоводневої.
- *червоний* – розчин кобальту хлориду в розчині кислоти хлористоводневої.
- *блакитний* – розчин купруму (II) сульфату в розчині кислоти хлористоводневої.

*Основні розчини* отримують змішуванням вихідних розчинів. Всього їх існує п'ять: В (коричневий), ВУ (коричнево-жовтий), У (жовтий), ГУ (зеленкувато-жовтий), Р (червоний).

Термін зберігання вихідних і основних розчинів – 1 рік.

**Еталонні розчини.**

Еталони готують з основних розчинів розбавленням їх розчином кислоти хлористоводневої.

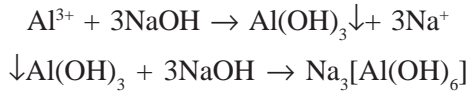
Інтенсивність забарвлення досліджуваного зразка має не перевищувати інтенсивності забарвлення відповідного еталону. Колір еталону має бути максимально наближений до кольору досліджуваного зразка.

**2.3. Ідентифікація** (наведено методики проведення реакцій ідентифікації іонів і функціональних груп). Крім загальновідомих аналітичних реакцій, включених у попередні випуски фармакопей, до ДФУ внесено *реакції ідентифікації на іони і функціональні групи*.

**Алкалоїди** – визначають за реакцією з розчином калію йодбісмутату (K[BiI<sub>4</sub>]) у кислому середовищі за утворенням оранжево-червоного осаду.

**Алюміній.** До водного розчину, який містить катіон алюмінію, додають кислоту хлористоводневу розведenu і реактив тіоацетаміду; не

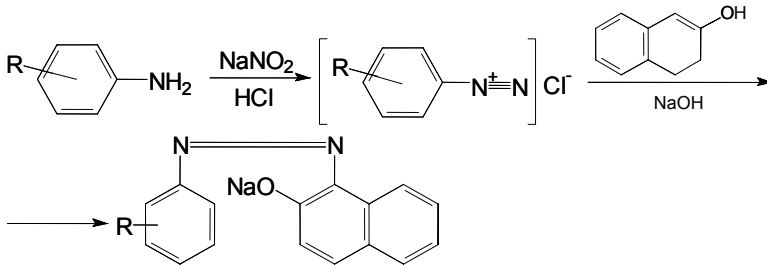
мас утворюватися осад (дослідження на відсутність домішок важких металів). Потім додають розчин натрію гідроксиду розведеного – утворюється гелеподібний білий осад, який розчиняється при наступному додаванні надлишку реактиву:



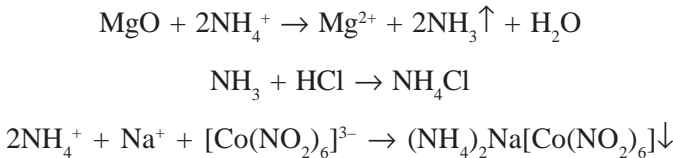
До одержаного розчину поступово додають розчин амонію хлориду – знову утворюється гелеподібний білий осад:



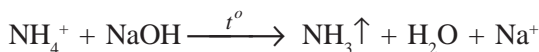
**Аміни ароматичні первинні** – за реакцією з розчином натрію нітри-ту у присутності кислоти хлористоводневої розведеної. При подальшому додаванні розчину β-нафтолу з’являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого ж самого кольору:



**Амонію солі.** До розчину субстанції додають магнію оксид. Амоніак, що утворився, пропускають крізь суміш 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і розчину метилового червоного; забарвлення індикатора переходить у жовте. Отриманий іон амонію ідентифікують за утворенням жовтого осаду з розчином натрію кобальтинітри-ту:

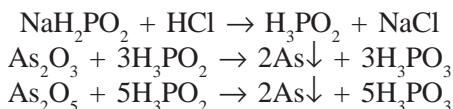


**Амонію солі й солі летких основ.** При нагріванні солей амонію і солей летких основ з розчином натрію гідроксиду виділяються пари амоніаку або летких основ, які виявляють за запахом і лужною реакцією (червоний лакмус забарвлюється у синій колір):

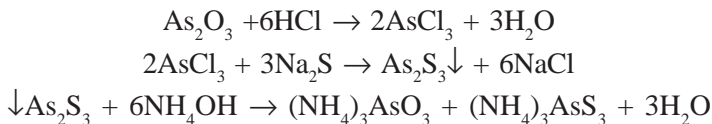


**Арсен** (III) та (V):

а) з розчином реактиву гіпофосфіту утворюється коричневий осад (реакція характерна для солей арсену (III) і арсену (V)):



б) з розчином натрію сульфід у присутності кислоти хлористоводневої розведеної солі арсену (III) утворюють жовтий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій концентрованій і розчинний у розчині амоніаку:



в) з розчином магнію сульфату у присутності розчинів амонію хлориду і амоніаку солі арсену (V) утворюють білий кристалічний осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведених (відмінність від арсенітів):

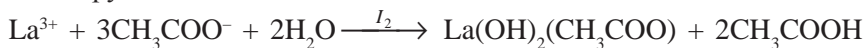


**Ацетати** ідентифікують за реакціями:

а) нагрівання субстанції з рівною кількістю щавлевої кислоти – виділяється кислота оцтова, яку виявляють за запахом:



б) з розчином лантану (III) нітрату в присутності йоду і розчину амоніаку при нагріванні утворюється синє забарвлення або осад синього кольору:





в) взаємодії зі спиртом у присутності кислоти сульфатної концентрованої – утворюється етилацетат, який має характерний запах:

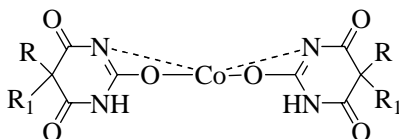


г) з розчином феруму (III) хлориду – з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає при додаванні кислот мінеральних розведених:



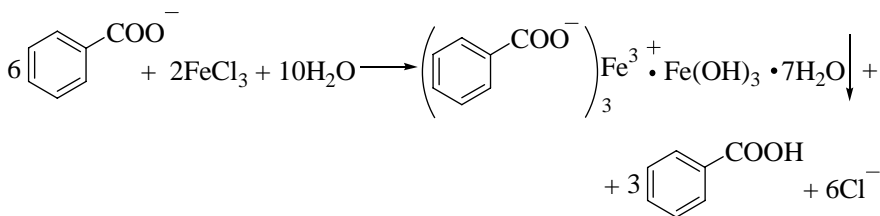
**Ацетил** визначають після перетворення в оцтову кислоту кислотним гідролізом в присутності кислоти фосфорної за реакцією “б” на ацетат (див. [ацетати](#)).

**Барбітурати** (за винятком *N*-заміщених) – за реакцією з розчином кобальту нітрату у присутності розчину кальцію хлориду та декількох крапель розчину натрію гідроксиду розведеного; з'являється фіолетово-синє забарвлення і утворюється осад:

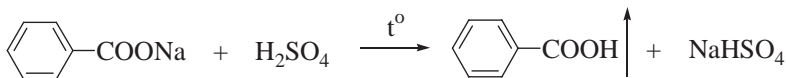


**Бензоати** ідентифікують за реакціями:

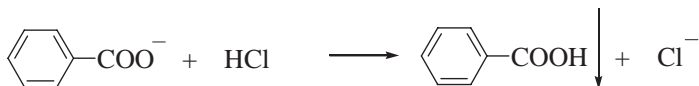
а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється жовто-рожевий осад, розчинний в ефірі:



б) змочують суху субстанцію кислотою сульфатною концентрованою і обережно нагрівають дно пробірки; на внутрішніх стінках пробірки з'являється білий наліт (за рахунок сублимації кислоти бензойної):

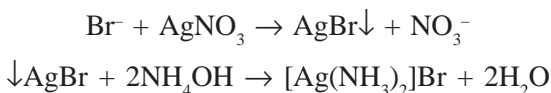


в) з розчином кислоти хлористоводневої утворюється білий осад кислоти бензойної, яку ідентифікують за температурою плавлення:



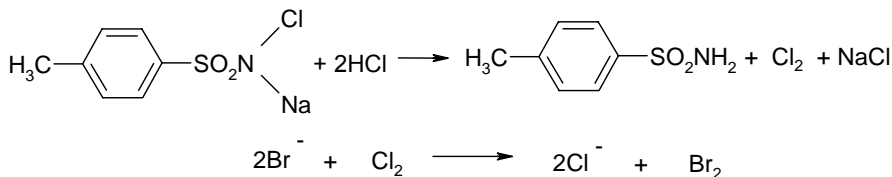
**Броміди** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином аргентуму нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється жовтуватий сирнистий осад, який повільно розчиняється у розчину амоніаку:



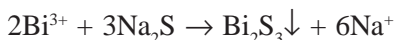
б) із пломбуму (IV) оксидом у присутності кислоти оцтової виділяється бром, який ідентифікують за утворенням бромзаміщеного фуксину фіолетового кольору (фуксин забарвлений у червоний колір);

в) з розчином хлораміну у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу утворюється бром, який забарвлює хлороформний шар у жовто-бурий колір:

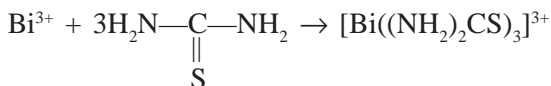


**Бісмут (вісмут\*)**:

а) з розчином натрію сульфіді – утворюється коричневий осад:



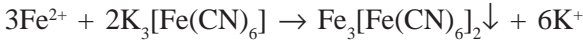
б) з розчином тіосечовини – утворюється жовтувато-оранжеве забарвлення або оранжевий осад, який не знебарвлюється при додаванні розчину натрію фториду:



\* Номенклатура ДФУ

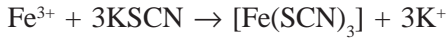


**Ферум (II) (залізо (II)\*)** ідентифікують з розчином калію фериціаніду – утворюється синій осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведений:

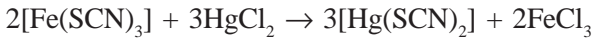


**Ферум (III) (залізо (III)\*)** ідентифікують за реакціями:

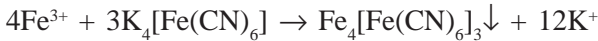
а) з розчином калію тіоціанату в середовищі кислоти хлористоводневої – з'являється червоне забарвлення:



Потім до однієї половини одержаного розчину додають ізоаміловий спирт або ефір і струшують – після розшарування органічний шар набуває рожевого забарвлення. До другої – додають розчин меркурію (II) хлориду – червоне забарвлення розчину зникає:

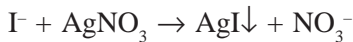


б) з розчином калію фероціаніду – утворюється синій осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведений:



**Йодиди** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином аргентуму нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється світло-жовтий сирнистий осад, який не розчиняється у розчині амоніаку:



б) з розчином калію дихромату в середовищі кислоти сульфатної розведеної у присутності хлороформу утворюється йод, який забарвлює хлороформний шар у фіолетовий або фіолетово-червоний колір:

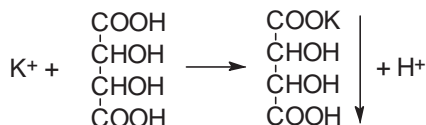


**Калій** ідентифікують за реакціями:

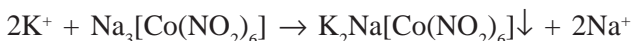
а) з розчином кислоти винної при охолодженні утворюється білий кристалічний осад:

---

\*Номенклатура ДФУ



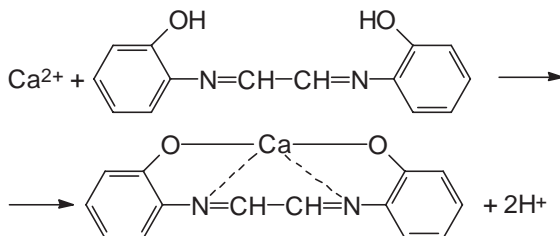
б) при взаємодії з розчином натрію кобальтинітриту у присутності кислоти оцтової розведеної – утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



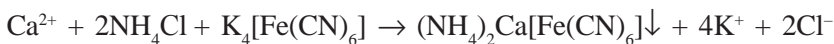
в) сіль калію, внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні крізь синє скло – у пурпурово-червоний.

**Кальцій** ідентифікують:

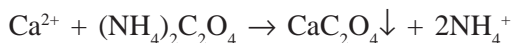
а) з розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності натрію гідроксиду, натрію карбонату і хлороформу – при струшуванні хлороформний шар набуває червоного забарвлення:



б) з розчином калію фероціаніду в середовищі кислоти оцтової у присутності амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад:



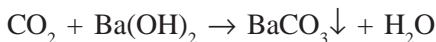
в) з розчином амонію оксалату утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті оцтовій розведений і розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



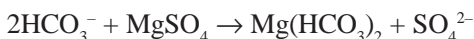
г) сіль кальцію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

**Карбонати й гідрокарбонати** ідентифікують за реакціями:

а) з кислотою оцтовою розведеною спостерігається бурхливе виділення бульбашок газу, при пропусканні якого через розчин барію гідроксиду утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій:

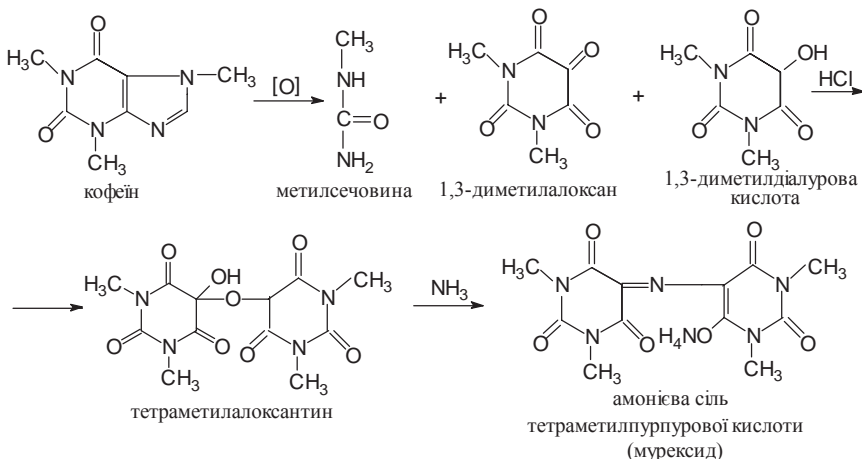


б) з насиченим розчином магнію сульфату карбонати утворюють білий осад (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких утворюють осад лише при кип'ятінні суміші):

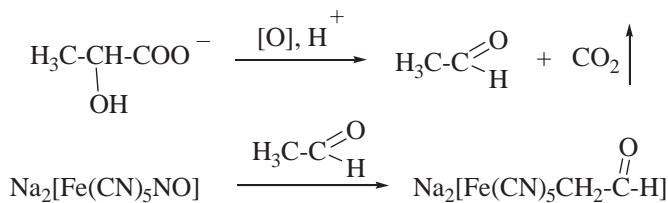


в) розчини карбонатів при додаванні розчину фенолфталеїну забарвлюються у червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких залишаються безбарвними).

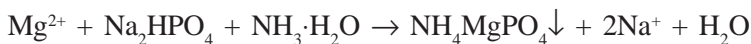
**Ксантини.** До субстанції додають розчин гідрогену пероксиду концентрований і кислоту хлористоводневу розведену. Суміш упарюють на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. При подальшому додаванні розчину амоніаку розведеного колір залишку змінюється на червоно-фіолетовий:



**Лактати** знебарвлюють бромну воду у присутності кислоти сульфатної розведеної при нагріванні. При подальшому додаванні розчину амонію сульфату та розчину натрію нітропрусиду в середовищі розчину амоніаку концентрованого на межі двох рідин утворюється темно-зелене кільце:

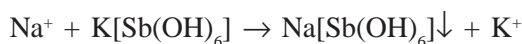


**Магній** з розчином динатрію гідрофосфату у присутності розчину амоніаку розведеного і амонію хлориду утворює білий кристалічний осад:

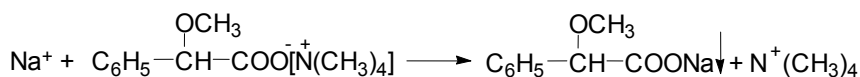


**Натрій** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином калію піроантимонату (калію гексагідроксистибіату (V)) – утворюється білий осад:



б) з розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об'ємний білий кристалічний осад:



Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного і не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату.

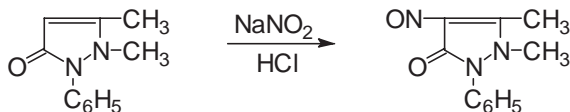
в) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

**Нітрати** ідентифікують реакціями:

а) взаємодії з сумішшю нітробензолу і кислоти сульфатної концентрованої; при подальшому додаванні до суміші розчину натрію гідроксиду і ацетону верхній шар набуває темно-фіолетового забарвлення.

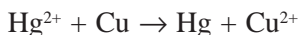
б) не забарвлюють розчин калію перманганату, підкислений кислотою сульфатною розведеною (відмінність від нітритів).

**Ніпріму** з антипірином у присутності кислоти хлористоводневої розведеної утворюють зелене забарвлення (відмінність від нітратів):



**Меркурій (ртуть\*)** ідентифікують за реакціями:

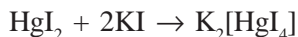
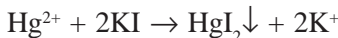
а) при взаємодії з очищеною мідною фольгою з'являється темно-сіра пляма, яка при натиранні стає блискучою, а при нагріванні – зникає:



б) з розчином натрію гідроксиду розведеним – утворюється густий осад жовтого кольору:

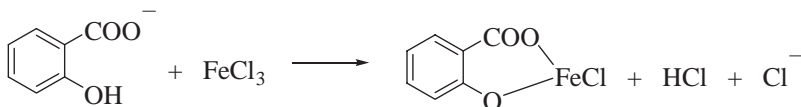


в) з розчином калію йодиду солі меркурію (II) утворюють червоний осад, розчинний у надлишку цього реактиву:

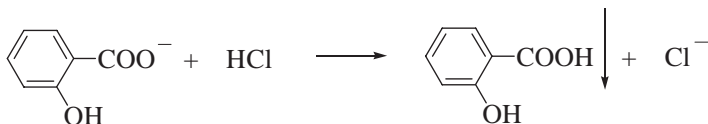


**Саліцилати** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється фіолетове забарвлення, яке не зникає після додавання кислоти оцтової:

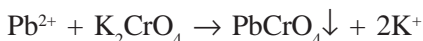


б) з розчином кислоти хлористоводневої утворюється білий осад кислоти саліцилової, яку ідентифікують за температурою плавлення:



**Плюмбум (свинець\*)** ідентифікують за реакціями:

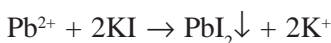
а) з розчином калію хромату в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:



При додаванні розчину натрію гідроксиду концентрованого осад розчиняється:

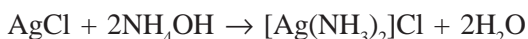
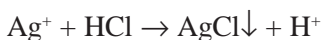


в) з розчином калію йодиду в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:

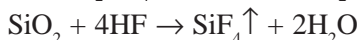
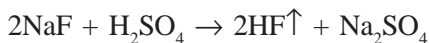


При кип'ятінні осад розчиняється, а при охолодженні випадає знову у вигляді блискучих жовтих пластинок.

**Іони аргентуму (срібла\*)** з кислотою хлористоводневою утворюють білий сирнистий осад, який розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного:

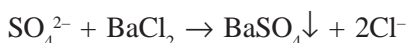


**Силікати** ідентифікують за реакцією з натрію фторидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої у свинцевому або платиновому тиглі. Тигель накривають прозорою пластиковою пластинкою з краплею води на її внутрішній поверхні і обережно нагрівають; через короткий проміжок часу навколо краплі води з'являється біле кільце:



**Сульфати** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином барію хлориду у середовищі кислоти хлористоводневої розведеної утворюється білий осад:





б) сульфати не знебарвлюють розчин йоду (на відміну від сульфідів і дитіонітів).

**Сульфіти** ідентифікують за реакціями:

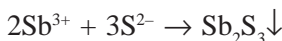
а) з розчином кислоти хлористоводневої розведеної поступово виділяється сірчистий газ (сульфуру IV оксид), який виявляється за характерним різким запахом:



б) при додаванні розчину йоду спостерігається його знебарвлення:



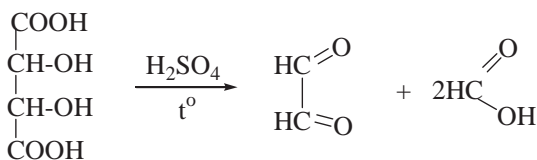
**Стибій (сурма\*)** з розчином натрію сульфід у присутності розчину калію-натрію тартрату утворює оранжево-червоний осад, який розчиняється при додаванні розчину натрію гідроксиду:



**Тартрати** ідентифікують за реакціями:

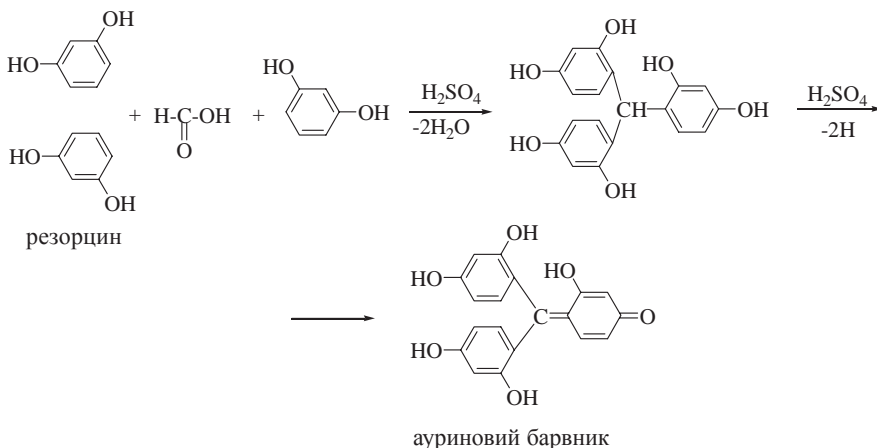
а) з розчином феруму (II) сульфату і розчином гідрогену пероксиду розведеного з'являється нестійке жовте забарвлення. Після знебарвлення розчину до нього додають краплями розчин натрію гідроксиду розведений – з'являється інтенсивне синє забарвлення;

б) субстанцію нагрівають з розчинами калію броміду і резорцину у присутності кислоти сульфатної концентрованої; з'являється темно-синє забарвлення. Після охолодження додають воду; забарвлення розчину змінюється на червоне:



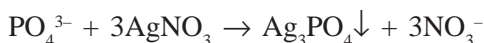
глюксаль

кислота мурашина

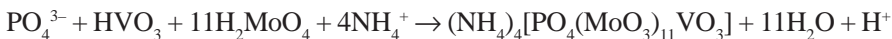


**Фосфати** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином аргентуму нітрату; утворюється жовтий осад, колір якого не змінюється при кип'ятінні і який розчиняється при додаванні розчину амоніаку:

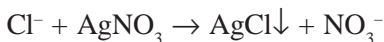


б) з молібдено-ванадієвим реактивом утворюють жовте забарвлення:



**Хлориди** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:

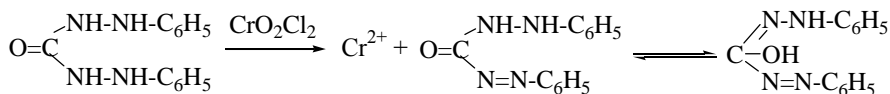


б) реакцією сухої речовини з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

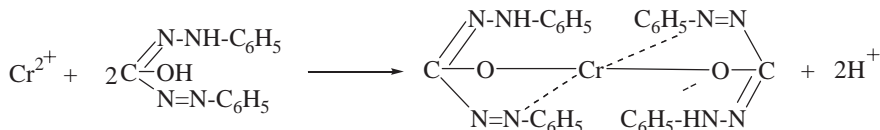
Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням легкої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:

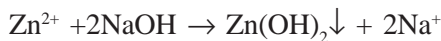


Далі утворюється внутрішньокмплесна сполука фіолетово-червоного кольору:

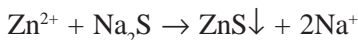


**Цинк** ідентифікують за реакціями:

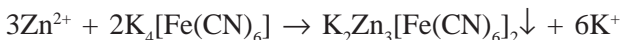
а) з розчином натрію гідроксиду концентрованим утворюється білий осад, розчинний у надлишку реактиву:



При додаванні до отриманого розчину амонію хлориду осад не утворюється, а при додаванні розчину натрію сульфіді – утворюється білий пластівчастий осад:

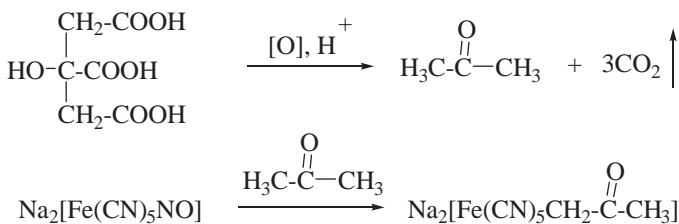


б) з розчином калію фероціаніду утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведених:

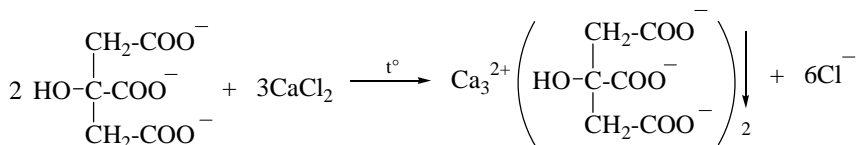


**Цитрати** ідентифікують за реакціями:

а) знебарвлення розчину калію перманганату в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні. Далі додають розчин натрію нітропрусиду в кислоті сульфатній розведених і кислоту сульфамінову. До суміші додають розчин амоніаку концентрований до лужної реакції, що призводить до появи фіолетового забарвлення, яке переходить у фіолетово-синє:

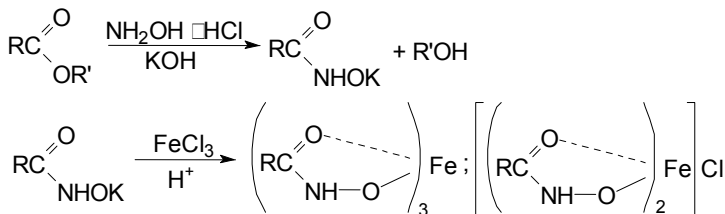


б) при додаванні розчину кальцію хлориду реакційна суміш залишається прозорою. При кип'ятінні розчину утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений:



в) при нагріванні субстанції з оцтовим ангідридом з'являється червоне забарвлення.

**Естери (ефіри складні\*)** ідентифікують за реакцією утворення гідроксаматів феруму (III), які забарвлені в синювато-червоний або червоний колір:



#### 2.4. Випробування на граничний вміст домішок.

Поняття якості лікарського засобу включає в себе певний ступінь чистоти, який регламентується вимогами загальних фармакопейних статей та монографій. Визначенню присутності сторонніх речовин (домішок) в лікарській речовині присвячений розділ фармакопеї “Випробування на чистоту”.



Державна фармакопея не вимагає абсолютної чистоти лікарського засобу, але допускає в ньому певні домішки в суворо визначених межах. Ця допустима межа визначається фізіологічною дією домішки на організм та впливом її на властивості лікарського засобу. Тому в різних лікарських засобах одні й ті ж домішки допускаються в різних кількостях.

Наявність домішок в лікарських засобах не є випадковою величиною, а зумовлюється цілком закономірними причинами.

### *Джерела та причини появи домішок у лікарських засобах*

**1. У процесі приготування лікарських засобів.** Основні джерела домішок – апаратура, вихідна сировина, розчинники та інші речовини, які використовують при одержанні лікарських засобів. Матеріал, з якого виготовлена апаратура (метал, скло), може бути джерелом домішок важких металів та арсену. При недбалому очищенні в лікарських засобах можуть міститися домішки розчинників, волокна тканин або фільтрувального паперу, пісок, азбест тощо, а також залишки кислот і лугів.

Синтетичні лікарські речовини здебільшого містять домішки вихідних, проміжних та побічних продуктів органічного синтезу, а лікарські речовини, які добувають з рослинної та тваринної сировини, нерідко мають домішки сторонніх екстрактивних речовин.

**2. Внаслідок неправильного зберігання,** коли не були враховані властивості або порушені умови зберігання лікарського засобу, відбувається його розкладання, нерідко з утворенням продуктів, небезпечних для організму. Таким чином, невідповідні умови зберігання можуть бути причиною недоброякісності лікарських засобів.

Для визначення домішок у фармакопейному аналізі використовують як фізико-хімічні методи, так і хімічні реакції. При виборі реакції для випробування на чистоту загальними вимогами є:

- а) чутливість реакції в умовах досліду;
- б) специфічність;
- в) відтворюваність.

При визначенні домішок у лікарських засобах здебільшого використовують найчутливіші реакції, оскільки домішки якщо й допускаються, то в дуже малих кількостях.

Наприклад, ферум (III) можна виявити декількома реактивами: амонію тіоціанатом  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ; калію фероціанідом –  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , кислота-ми тіогліколевою та сульфосаліциловою.

Але якщо ферум (III) визначають як домішку, то використовують тіогліколеву кислоту, оскільки за її допомогою можна виявити найменшу кількість іону феруму (III), тобто ця реакція найбільш чутлива.

Для відносної оцінки вмісту домішок у лікарських засобах застосовують еталони. Еталон – це зразок, що містить точну кількість домішки, яку визначають.

При приготуванні еталонних розчинів для визначення домішок іонів виходять з чутливості реакції на певний іон. Для цього беруть хімічно чисті речовини, що містять іони, еталони яких треба приготувати.

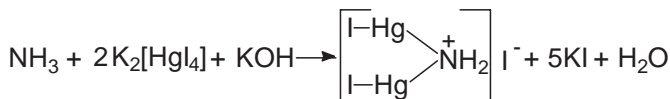
Наявність домішок визначають колориметричним або нефелометричним методом, порівнюючи результати реакцій з розчином еталону та з розчином лікарської речовини після додавання до них однакових кількостей відповідних реактивів.

Оскільки еталонні розчини – це розчини з точно відомою концентрацією того або іншого іона, якісні випробування на домішки набувають кількісного значення. Тобто ми можемо сказати не тільки, чи є домішка, але й яка її відносна кількість. Але слід пам'ятати, що еталонні розчини використовують тільки тоді, коли визначають домішки, наявність яких допускається монографією або АНД у певній кількості (допустимі) (якщо в монографії вказано, наприклад, що хлоридів повинно бути не більше ніж 0,02 %). У тому випадку, коли у відповідній монографії вказано, що лікарський засіб не повинен давати реакцію на ту чи іншу домішку (недопустима домішка), до порівняння з еталоном не вдаються.

Державна фармакопея при випробуванні лікарського засобу на наявність домішки дає докладні описи умов проведення тих чи інших реакцій. У тих випадках, коли домішка, що визначається, зустрічається в багатьох лікарських засобах: хлорид-іони, сульфат-іони, іони кальцію, феруму (II), феруму (III), плюмбуму, амонію, цинку, арсену (III), арсену (V) – фармакопея не дає докладної методики визначення цієї домішки в окремій статті, а тільки зазначає допустиму її межу в лікарській речовині. Методики визначення домішок, які найчастіше зустрічаються, наведені у відповідній загальній статті. У ДФУ в розділі “Реактиви” наведені методики приготування еталонних розчинів на ці домішки.

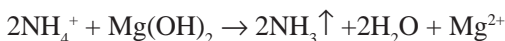
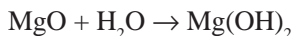
## Амонію солі

**Метод А.** Домішку визначають за допомогою лужного розчину калію тетраїодмеркурату (реактиву Несслера):



Через 5 хв. жовте забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

**Метод В.** Визначення солей амонію рекомендується проводити з папером, просоченим розчинами аргентуму нітрату і мангану (II) сульфату. Розчин, що досліджується, термостатують з важким магнію оксидом при 40 °С.

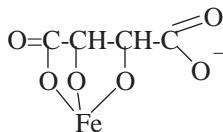


Паралельно за цих самих умов проводять реакцію з розчином еталону.

Сіре забарвлення паперу, одержане у досліді з випробовуваним розчином, має бути не інтенсивнішим за забарвлення, одержане у досліді з еталоном.

**Метод С.** Застосовують для зразків, що містять лужноземельні та важкі метали. До розчину випробовуваної речовини додають розчин натрію гідроксиду розведеного і розчин натрію карбонату. Осад карбонатів лужноземельних та важких металів відфільтровують. У фільтраті визначають домішку солей амонію взаємодією з лужним розчином калію тетраїодмеркурату.

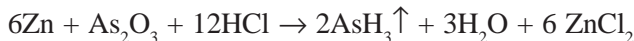
**Метод Д.** Застосовують для зразків, що містять домішку феруму. Спочатку додають розчин калію-натрію тартрату в середовищі розчину натрію гідроксиду розведеного для зв'язування солей феруму (III) в комплексну сполуку:



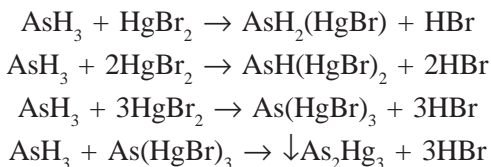
Після цього солі амонію визначають за реакцією з лужним розчином калію тетраїодмеркурату.

### *Арсен*

**Метод А.** Грунтується на відновленні арсену з його сполук цинком у кислому середовищі до газоподібного арсину:



Арсин, що виділився, вступає в реакцію з ртутно-бромідом (ртутно-бромідний папір), при цьому утворюється декілька продуктів:



Після промивання у воді та висушування на ртутно-бромідному папері залишається пляма від світло-жовтого ( $\text{AsH}_2(\text{HgBr})$ ) до темно-коричневого ( $\text{As}_2\text{Hg}_3$ ) кольору, інтенсивність якого залежить від концентрації домішки арсену.

Прилад для визначення домішки арсену за методом А наведений у ДФУ.

Визначення проводять у двох приладах: 1 – з випробовуваною субстанцією; 2 – з еталонним розчином. Реакція відбувається у присутності розчину олова (II) хлориду, гранульованого цинку, кислоти хлористоводневої розведеної та розчину калію йодиду.

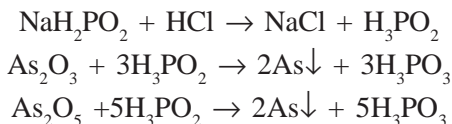
Для поглинання гідрогенсульфіду та сульфур (IV) оксиду, які можуть утворитися в результаті реакції, нижню трубку приладу нещільно заповнюють ватою, просоченою розчином плюмбуму (II) ацетату.

Температура водяної бані не повинна перевищувати 40 °С.

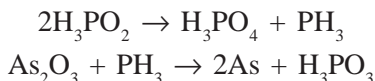
**Метод В.** Застосовують у випадку визначення поряд з арсеном селену і телуру, а також при визначенні арсену в зразках, що містять стибій, бісмут, ртуть і аргентум, а також сульфідів і сульфітів, та в деяких інших випадках.

Дослідження базується на відновленні сполук арсену натрію гіпофосфітом у присутності кислоти хлористоводневої концентрованої та калію йодиду до металевого миш'яку:



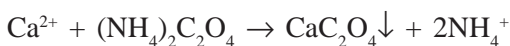


Процес відновлення арсену відбувається у дві стадії:



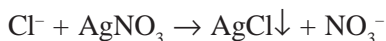
Після нагрівання на водяному нагрівнику забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

**Кальцій** визначають за реакцією з розчином амонію оксалату в оцтовокислом середовищі в присутності еталонного розчину кальцію спиртового:



Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію в досліді з еталоном.

**Хлориди** визначають за реакцією з розчином аргентуму нітрату у присутності кислоти нітратної розведеної:

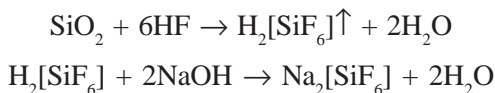


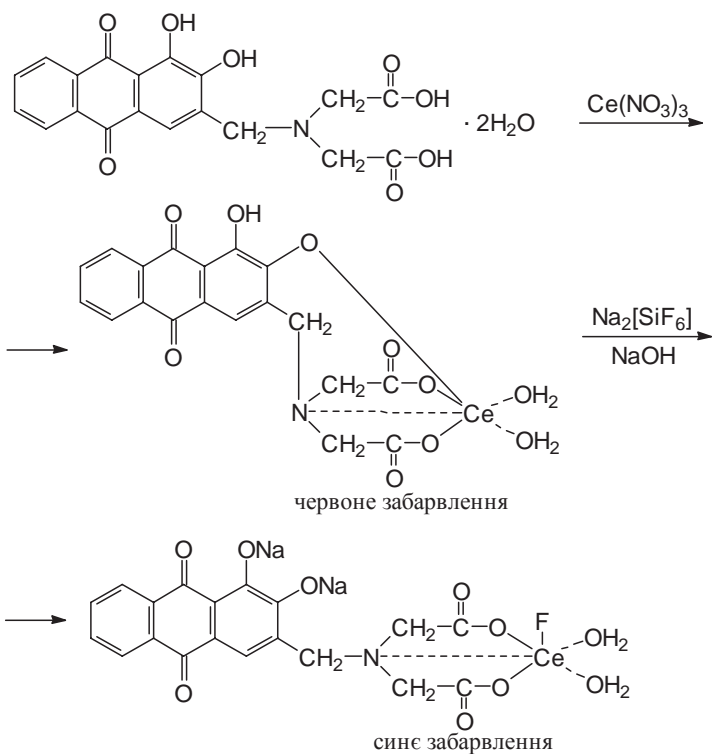
Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію в досліді з еталоном.

**Фториди.** Випробування проводять у спеціальному приладі. Речовину змішують з піском (кремнію діоксидом), додають кислоту сульфатну розведену, нагрівають і збирають відгін у колбу, яка містить натрію гідроксид і фенолфталеїн.

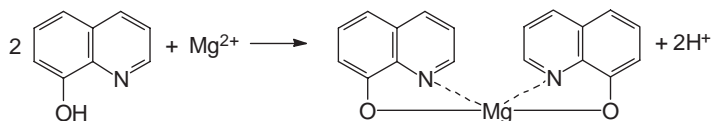
Паралельно проводять дослід з розчином еталону.

В циліндри з досліджуваним розчином і еталоном додають реактив – амінометилалізариндіоцтову кислоту – синє забарвлення, що з'являється замість червоного, має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону:

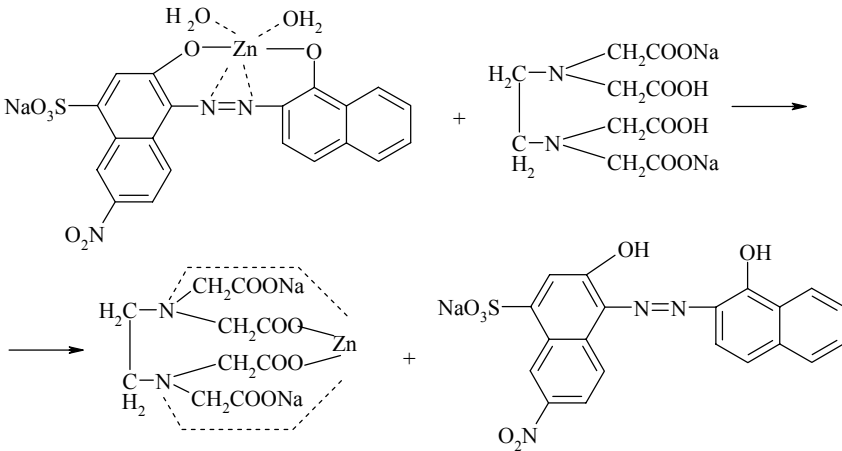




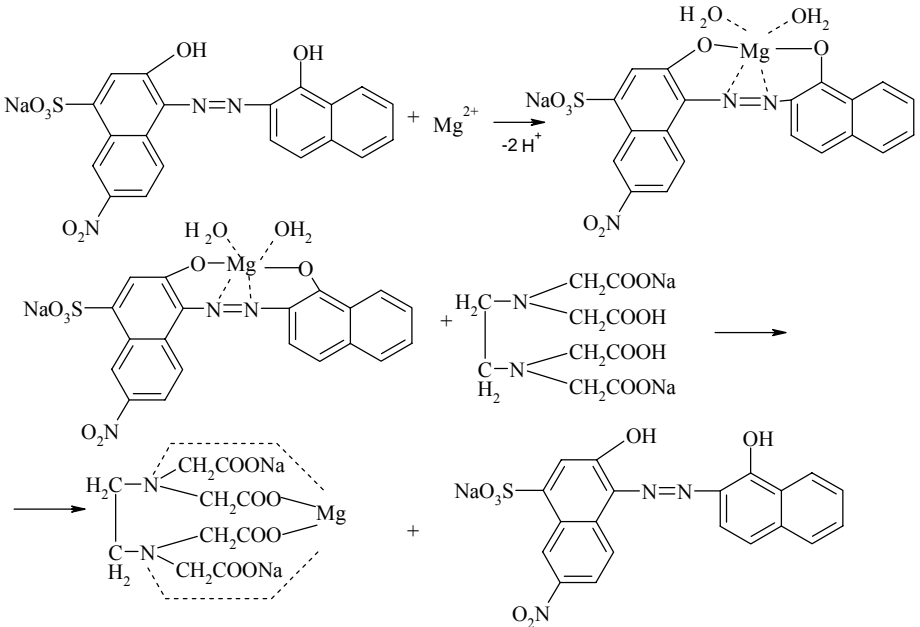
**Магній.** Визначення домішки магнію проводять у лужному середовищі взаємодією з розчином гідроксипіколіну в хлороформі – жовте-зелене забарвлення випробовуваного розчину не повинно перевищувати забарвлення еталону:



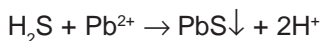
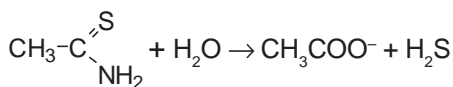
**Магній і лужноземельні метали.** До розчину солі цинку у присутності гідроксиламіну гідрохлориду та аміачного буферного розчину додають індикаторну суміш протравного чорного і 0,01 M розчин натрію едтату до переходу забарвлення розчину від фіолетового до синього:



До отриманого розчину додають розчин випробовуваної речовини. Якщо забарвлення розчину стає фіолетовим, знову титрують до переходу забарвлення розчину до синього. На друге титрування повинна витрачатися певна кількість 0,01 М розчину натрію едетату:

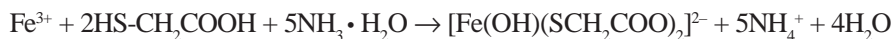


**Важкі метали.** Визначення домішки важких металів проводять за методами А,В,С,D,E,F взаємодією з тіоацетамідним реактивом за певною методикою в залежності від того, яку природу має досліджувана речовина:



Коричневе забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону. Порівняно з холостим розчином еталон повинен мати світло-коричневе забарвлення.

**Залізо** визначають за реакцією з розчином тіогліколевої кислоти у присутності кислоти лимонної і розчину амоніаку:



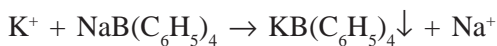
Рожеве забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

**Фосфати.** Визначення домішки фосфатів проводять з сульфомолібденовим реактивом у присутності стануму (II) (олова (II)) хлориду в порівнянні з еталонним розчином фосфатів – синє забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону:

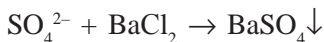


В результаті реакції утворюється фосфорномолібденова кислота, яка відновлюється іонами  $\text{Sn}^{2+}$  до молібденової сині.

**Калій.** Для визначення домішки калію використовують свіжоприготовлений розчин натрію тетрафенілборату – опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталону:

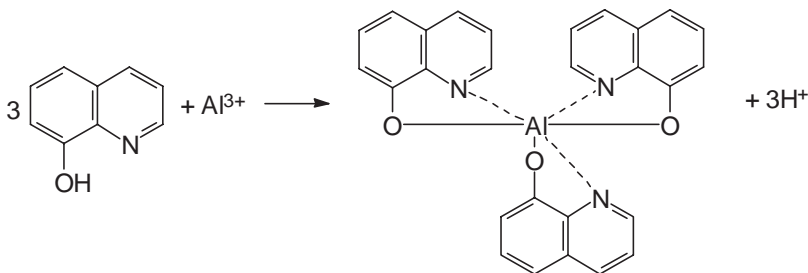


**Сульфати** визначають за реакцією з розчином барію хлориду у присутності кислоти оцтової та еталонного розчину сульфату спиртового:



Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталону.

**Алюміній.** Визначення домішки алюмінію у лікарських речовинах проводять з хлороформним розчином гідроксихіноліну – інтенсивність флуоресценції випробуваного розчину має не перевищувати флуоресценцію еталону:



**Цинк.** Визначення домішки цинку проводять у кислому середовищі за реакцією з розчином калію фероціаніду:



Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталону.

**2.5. Методи кількісного визначення.** В цьому підрозділі охарактеризовано деякі методи кількісного визначення і подано методики встановлення певних характеристик випробуваних речовин: кислотне, ефірне, перекисне, йодне число і т. ін.

**2.6. Біологічні випробування** – наведено методики проведення біологічних та мікробіологічних досліджень.

**2.7. Біологічні методи кількісного визначення.** Підрозділ регламентує методики визначення активності антибіотиків.

**2.9. Фармако-технологічні випробування** – характеризує загальні вимоги до якості лікарських форм.

### 3. Матеріали та контейнери

В цьому розділі описані матеріали, які використовуються для виробництва контейнерів, призначених для пакування фармацевтичної продукції.

### 4. Реактиви

Розділ включає відомості про реактиви, еталонні розчини для вивчення на граничний вміст домішок, буферні розчини, вихідні стандарти речовини для титрованих розчинів, титровані розчини, індикатори.

### 5. Загальні тексти

До цього розділу увійшли підрозділи, які стосуються методів приготування стерильних продуктів, умов стерилізації та методик перевірки мікробіологічної чистоти і стаття “Залишкові кількості органічних розчинників<sup>N</sup>”.

Розділ “**Монографії**” містить мінімальний державний стандарт вимог до наведених у ньому субстанцій.

Розділ “**Загальні статті на лікарські форми та субстанції**” містить загальні вимоги до субстанцій та лікарських форм.

До Державної Фармакопеї України вперше введено статтю “Субстанції<sup>N</sup>”.

Субстанція – стандартизована біологічно активна речовина або стандартизована суміш біологічно активних речовин, яка використовується для виробництва готових та екстемпоральних лікарських засобів.

Якість субстанції регламентується вимогами відповідної монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ) і/або аналітичного нормативного документа (АНД), затвердженого уповноваженим органом.

Усі субстанції, які застосовуються для виготовлення готових лікарських засобів, мають відповідати вимогам монографії або АНД, яка розробляється відповідно до вимог, викладених у ДФУ.

У тому випадку, коли субстанція певного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, її якість може контролюватися безпосередньо за відповідною монографією ДФУ.



У решті випадків якість субстанцій контролюється за АНД, затвердженими уповноваженим органом. Рівень вимог даного АНД має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії ДФУ.

При оцінці якості субстанції необхідно враховувати, чи здійснювалось її виробництво відповідно до вимог належної виробничої практики за конкретною відомою технологією.

Вимоги кожної монографії або АНД враховують конкретні технології виробництва субстанцій з відповідними профілями домішок. Тому за вимогами даної монографії можуть контролюватися лише субстанції, одержані за цими конкретними технологіями, що має бути підтверджено Сертифікатом відповідності монографії Європейської Фармакопеї для даної субстанції або аналогічним дозволом уповноваженого органу.

Зміни технології виробництва субстанцій, які можуть призвести до появи інших домішок, потребують відповідних змін у АНД чи монографіях, які б дозволили підтвердити якість субстанцій, вироблених за таких умов.

У вступній частині зазначають межі вмісту основної речовини в субстанції. Для індивідуальних органічних субстанцій наводять міжнародну непатентовану назву, хімічну назву за номенклатурою IUPAC, структурну формулу і бруто-формулу (для неорганічних субстанцій – молекулярну формулу), молекулярну масу (для кристалосольватів наводять масу сольватованої і несольватованої молекули).

Деякі монографії містять відомості про спосіб виробництва.

Для ідентифікації субстанцій звичайно застосовують поєднання інфрачервоної спектроскопії, електронної спектрофотометрії або хроматографії (газової, рідинної чи тонкошарової) з характерними хімічними реакціями. Можливе використання також інших фізико-хімічних методів.

Наведені в розділі “Ідентифікація” випробування не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту. Вони призначені для підтвердження з прийнятним ступенем вірогідності того, що продукт відповідає інформації, наведеній на етикетці. У деяких монографіях є підрозділи “Перша ідентифікація” та “Друга ідентифікація”. Звичайно використовують першу ідентифікацію. Якщо є гарантія того, що дана серія субстанції була раніше сертифікована на відповідність усім вимогам монографії, випробування з другого підрозділу можуть використовуватися замість випробувань із першого підрозділу.

У фармакопею включено також статті “Гранули”, “Капсули”, “Таблетки”, “Лікарські засоби для парентерального застосування”, “Очні лікарські засоби”, “Настойки”, “М’які лікарські засоби для місцевого застосування” та ін., які містять загальні вимоги до таких лікарських форм.

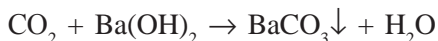
---

## Якісний елементний аналіз речовин органічної природи

Елементний аналіз дозволяє визначити елементи, що входять до складу речовини. Визначення ґрунтується на попередній мінералізації – руйнуванні органічних сполук з утворенням простих неорганічних речовин.

### Визначення карбону та гідрогену

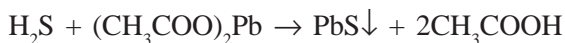
Досліджувану речовину змішують з прожареним купрум (II) оксидом у пробірці з відвідною трубкою, яку опускають у розчин барію гідроксиду і нагрівають пробірку з сумішшю в полум’ї пальника. Карбон утворює карбон (IV) оксид, який викликає помутніння розчину:



За наявності гідрогену утворюється вода, яка конденсується у вигляді крапель у верхній частині пробірки і спричиняє забарвлення у синій колір безбарвних кристалів прожареного купрум (II) сульфату:



При піролізі суміші речовини із сіркою або натрію сульфідом чи натрію тіосульфатом гідроген утворює гідрогенсульфід, який виявляють за потемнінням паперу, просоченого плюмбуму ацетатом:



### Визначення кисню

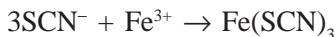
Виявлення кисню часто пов’язане зі значними труднощами і тому, як правило, підтверджується реакціями на відповідні функціональні групи (карбоксынну, гідроксынну, нітро- та ін.).



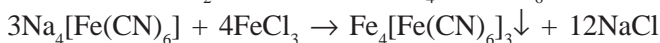
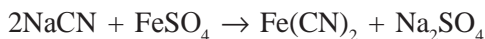
## Визначення нітрогену

Нітроген можна визначити:

- 1) за запахом паленого рогу при спалюванні речовини;
- 2) методом Кала – сплавленням речовини з сумішшю натрію тіо-сульфату і натрію карбонату. Після підкислення, тіоціанат-іон, який утворився, відкривають реакцією з солями феруму (III) – з'являється червоне забарвлення:



- 3) спалюванням з металевим натрієм (при цьому утворюється натрію ціанід) і подальшим утворенням “берлінської блакиті”:



Реакція дуже чутлива.

## Визначення сульфуру

Сульфур відкривають після нагрівання з металічним натрієм. При цьому органічно пов'язаний сульфур перетворюється в натрію сульфід, який при взаємодії з натрію нітропрусидом утворює червоно-фіолетове забарвлення:



## Визначення галогенів

Для попереднього виявлення галогенів використовують пробу Бейльштейна, яка базується на здатності купруму (II) оксиду розкладати при високій температурі галогеновмісні речовини з утворенням галогенідів купруму.

Досліджувану речовину на попередньо прожареному мідному дроту вносять у безбарвне полум'я, яке при наявності галогенів забарвлюється в синьо-зелений (Cl, Br) або зелений (I) колір.

У випадку позитивної проби Бейльштейна за реакцією з аргентуму нітратом з'ясовують: ковалентно зв'язаний атом галогену чи знаходиться у вигляді іона.

Якщо реакція з аргентуму нітратом дає негативний результат, речовину попередньо мінералізують. Далі галогеніди ідентифікують звичайними аналітичними реакціями.

## Визначення функціональних груп

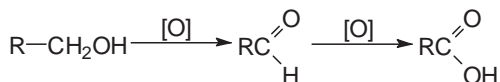
Функціональні групи – реакційноздатні атоми або групи атомів, які зумовлюють властивості речовин.

### Спиртовий гідроксил

1. Реакція естерифікації. При взаємодії спирту з карбоною кислотою в присутності каталізатора (найчастіше кислоти сульфатної концентрованої) утворюється естер, який ідентифікують за запахом або температурою плавлення:



2. Реакція окиснення:



Продукти окиснення визначають за запахом, фізичними константами або продуктами подальших перетворень.

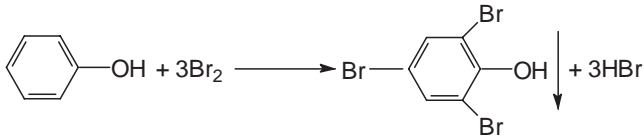
### Фенольний гідроксил

1. Утворення комплексних сполук із солями важких металів (зазвичай феруму (III)). Будова та забарвлення комплексів можуть бути різними, залежно від кількості і положення в молекулі фенольних гідроксилів та інших функціональних груп.

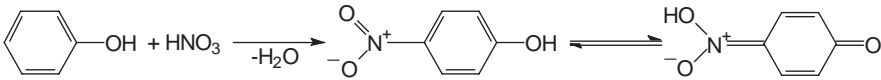
2. Реакція естерифікації. Продукти реакції визначають за фізичними константами.

3. Реакції заміщення в бензольному кільці:

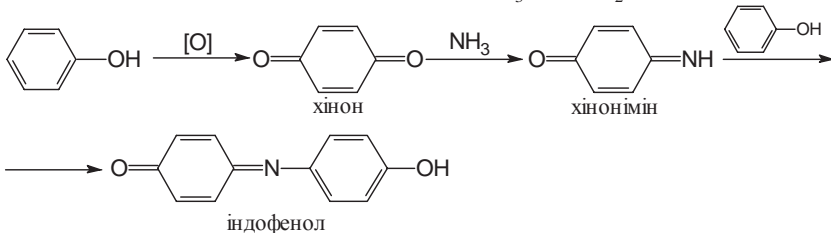
а) бромовання – при взаємодії з бромною водою утворюється білий осад:



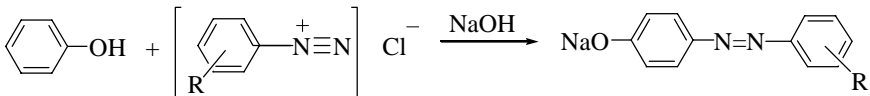
б) нітрування – при взаємодії з нітруючими агентами утворюються забарвлені продукти (суміш *o*- і *p*-похідних):



4. Індифенолова проба – реакція утворення індифенолового барвника синьо-фіолетового кольору при взаємодії фенолів з окисниками та деякими нітрогеновмісними речовинами ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NaNO}_2$  та ін.):



5. Реакція азосполучення – при взаємодії фенолів із солями діазонію утворюються азобарвники:



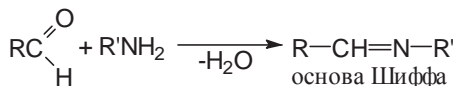
Азосполучення протікає в основному у пара-положення до фенольного гідроксилу, якщо ж це положення зайняте, то відбувається орто-заміщення.

### Альдегідна група

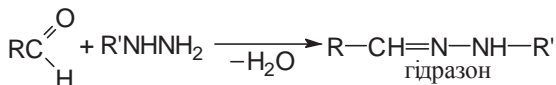
Альдегіди характеризуються дуже високою реакційною здатністю. Для них характерні реакції приєднання, заміщення, окиснення та полімеризації.

1. Реакції заміщення кисню:

а) з первинними ароматичними амінами – утворюються забарвлені основи Шиффа:

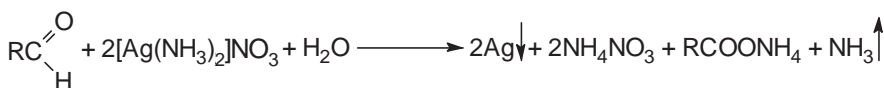


б) з гідразинами утворюються гідразони, які ідентифікують за температурою плавлення або забарвленням:



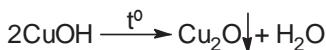
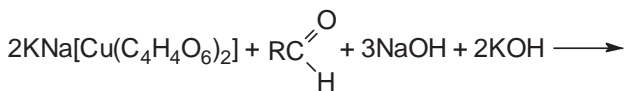
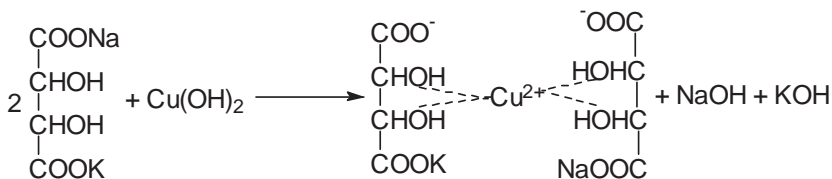
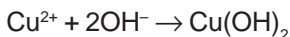
2. Реакції окиснення:

а) з аміачним розчином аргентуму нітрату (реактивом Толленса) – реакція “срібного дзеркала”:



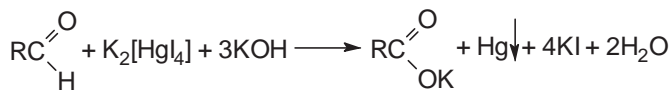
Утворюється сірий осад або дзеркальний наліт металевого срібла на стінках пробірки. Реакцію дають усі альдегіди;

б) з мідно-тарtratним реактивом (реактивом Фелінга). Реакцію дають аліфатичні альдегіди:



При нагріванні утворюється червоний осад. Реакція часто використовується в аналізі вуглеводів;

г) з реактивом Несслера утворюється темний осад:



Реакція дуже чутлива і часто використовується для виявлення домішки альдегідів.

### Карбоксильна група

1. Реакції з солями важких металів ( $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$  та ін.) – утворюються забарвлені солі.

2. Реакції естерифікації (див. спиртовий гідроксил).

3. При взаємодії з розчином натрію гідрокарбонату (на відміну від спиртів і фенолів) виділяється карбону (IV) оксид:



### Естерна група

1. Гідроліз у лужному або кислому середовищі:

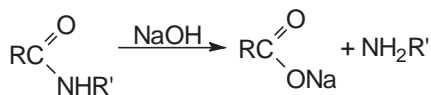


Продукти реакції визначають хімічними методами або за запахом чи фізичними константами.

2. Гідроксамова реакція (ДФУ) – при взаємодії з гідроксиламіну гідрохлоридом утворюються безбарвні гідроксамові кислоти, які з солями феруму (III) або купруму (II) дають забарвлені комплекси (див. ідентифікація).

### Амідна група

1. За продуктами гідролізу (зазвичай лужного):



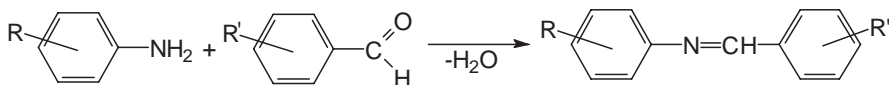
Аміни, які виділяються, виявляють за запахом або відповідними хімічними реакціями.

2. За гідроксамовою реакцією (використовується для ідентифікації, наприклад, лактамів).

### Первинна ароматична аміногрупа

1. Реакція діазотування та азосполучення (утворення азобарвника) (див. ідентифікація).

2. Утворення основ Шиффа:



Різновидом цієї реакції є “лігнінова проба”.

При виборі реакцій для функціонального аналізу необхідно враховувати хімічні властивості всіх складових частин молекули.

Детальніше ці та інші реакції будуть розглянуті на конкретних прикладах.

*Частина*

# **II**

---

---

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

## **Лікарські речовини – похідні елементів VII та VI груп періодичної системи Д. І. Менделєєва**

---

У медичній практиці застосовуються похідні елементів головної підгрупи VII групи Періодичної системи (галогенів), побічної підгрупи VII групи (сполуки мангану) і головної підгрупи VI групи (халькогенів).

### **Лікарські засоби – похідні сполук галогенів з гідрогеном**

Зі сполук цієї групи в медицині застосовується кислота хлористоводнева – HCl. Вона є складовою частиною шлункового соку людини, де її концентрація становить близько 0,3 %.

**Кислота хлористоводнева концентрована (ДФУ)  
(Acidum hydrochloridum concentratum)**

**Кислота хлористоводнева розведена (Eur. Ph.)  
(Acidum hydrochloridum dilutum)**

**Кислота хлоридна  
HCl**

**Властивості.** Обидві речовини – безбарвні прозорі рідини, зі своєрідним запахом, кислим смаком; змішуються з водою та спиртом у всіх співвідношеннях з утворенням розчинів сильно кислої реакції.

Маючи однакові властивості, розрізняються лише за вмістом хлороводню й відповідно за густиною.

Кислота хлористоводнева концентрована повинна містити хлороводню в межах 35,0–39,0 %, відносна густина становить близько 1,18.

Кислота хлористоводнева розведена містить хлороводню в межах 9,5–10,5 %.

**Добування.** Промисловий спосіб: прямий синтез з водню та хлору, які утворюються при електролізі розчину натрію хлориду:

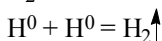
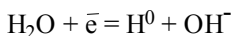


Під дією електричного струму на катоді та аноді відбуваються такі процеси:

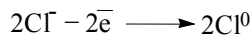




Катод



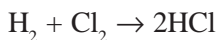
Анод



Сумарно процес електролізу можна подати рівнянням:



Обидва гази (водень та хлор) спалюють у контактних печах:

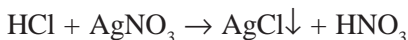


Отриманий хлороводень (HCl) пропускають крізь поглинальні башти з водою, в результаті чого утворюється кислота хлористоводнева з концентрацією 35–39 % (димляча).

### Ідентифікація:

1. Водний розчин субстанції повинен мати сильно кислу реакцію (за кольором індикатора).

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлорид-іони:

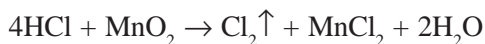


Білий осад аргентуму хлориду розчиняється в розчині амоніаку:



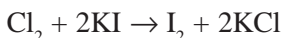
3. Субстанція повинна витримувати вимоги, зазначені в розділі “Кількісне визначення”.

4. При нагріванні лікарського засобу з мангану (IV) діоксидом виділяється вільний хлор, який виявляють за запахом:



### Випробування на чистоту.

**Вільний хлор** визначають за реакцією з калію йодидом у присутності розчину крохмалю:



Протягом 2 хвилин блакитне забарвлення розчину має зникати при додаванні 0,2 мл 0,01 М розчину натрію тіосульфату.

**Сульфати.** Субстанцію упарюють насухо з натрію гідрокарбонатом, після чого проводять випробування на сульфати.

### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний;  $s = 1$ :  $\text{HCl} + \text{NaOH} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$

2. Кількісний вміст хлороводню можна визначити також за густиною.

**Зберігання.** У склянках з притертими пробками при температурі нижче 30 °С.

**Застосування.** Кислоту хлористоводневу розведена використовується внутрішньо в краплях або у вигляді мікстури (частіше з пепсином) при недостатній кислотності шлункового соку.

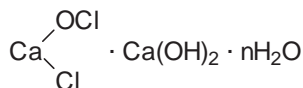
---

## Лікарські засоби солей гіпохлоритної та хлористоводневої кислот

Оксигеновмісні сполуки галогенів, зокрема гіпохлорити, є сильними окисниками, на чому й ґрунтується їх застосування в медицині.

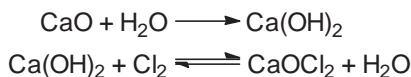
Дотепер своє значення зберегло хлорне вапно.

### Хлорне (білийне) вапно (*Calcaria chlorata*)



Хлорне вапно є сумішшю вапна та кальцієвої солі гіпохлоритної та хлористоводневої кислот.

### Отримання:

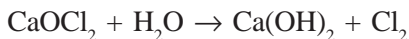


Хлорне вапно завжди містить у своєму складі кальцію гідроксид.

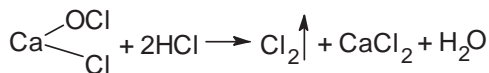
**Властивості.** Білий або ледь сіруватий порошок із запахом хлору, частково розчинний у воді.

### Ідентифікація:

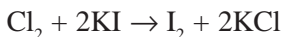
1. Розчин лікарської речовини 1:10 наносять на червоний лакмусовий папірець, з'являється синє забарвлення ( $\text{pH} > 7$ ), яке незабаром зникає внаслідок руйнування індикатора хлором:



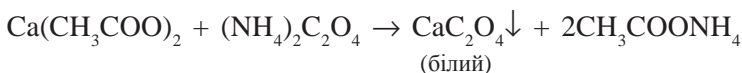
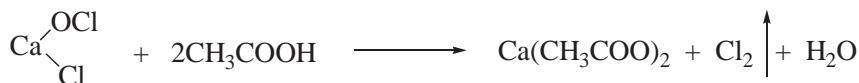
2. При взаємодії хлорного вапна з кислотою хлористоводневою виділяється вільний хлор (хлорне розкладання):



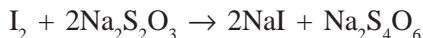
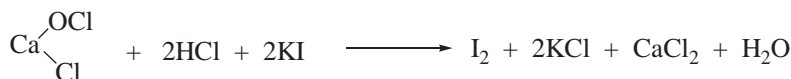
При додаванні розчину калію йодиду з'являється жовте забарвлення:



3. Іони кальцію визначають з розчином амонію оксалату після попереднього видалення хлору, що досягається кип'ятінням лікарської речовини з кислотою оцтовою:



**Кількісне визначення.** Йодометрія, титрування за замісником, індикатор – крохмаль;  $s = 1/2$ :



Активного хлору має бути не менше 32 %.

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Дезінфікуючий засіб.

---

## Галогеніди лужних металів

Галогеніди натрію і калію є типовими представниками солей неорганічних кислот.

У медичній практиці знаходять застосування натрію і калію хлориди, броміди та йодиди.

**Натрію хлорид (Natrii chloridum\*) NaCl (ДФУ)  
Калію хлорид (Kalii chloridum\*) KCl (ДФУ)**

**Отримання.** Натрію та калію хлориди одержують шляхом очищення природних мінералів.

**Властивості.** Безбарвні кристали або білі кристалічні порошки без запаху, солоного смаку; розчинні у воді, нерозчинні в 96 % спирті.

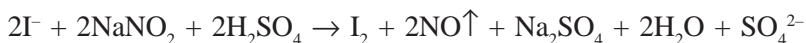
**Ідентифікація:**

Субстанції дають характерні реакції на іони натрію, калію та хлориди.

**Випробування на чистоту.**

**Броміди** визначають спектрофотометрично після окиснення хлораміном у присутності фенолового червоного і натрію тіосульфату (у випадку присутності йодидів). Оптична густина одержаного розчину не має перевищувати оптичну густина еталону.

**Йодиди** визначають з розчином натрію нітриту в кислому середовищі у присутності крохмалю; не повинне з'являтися блакитне забарвлення:

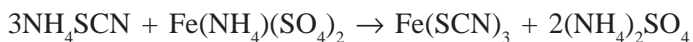
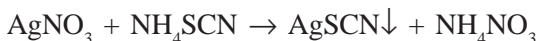
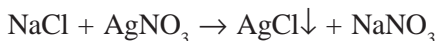


**Барій** визначають за реакцією з розчином кислоти сульфатної розведеної. Опалесценція одержаного розчину не повинна перевищувати опалесценцію суміші розчину S і води дистильованої.

Оскільки іони натрію та калію є антагоністами, то в солях натрію визначають домішки **калію**, а в солях калію – домішки **натрію** методом атомно-емісійної спектроскопії.

**Кількісне визначення:**

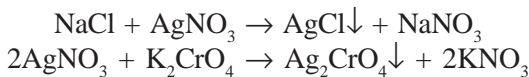
1. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, перерахунок проводять на суху речовину;  $s = 1$  (ДФУ):



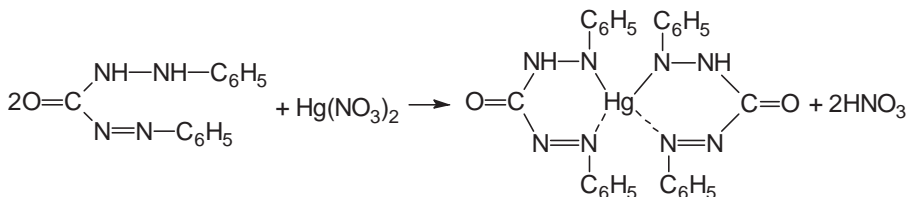
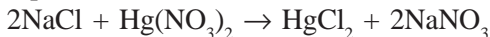
2. Натрію хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину;  $s = 1$  (ДФУ).

\* Міжнародна назва

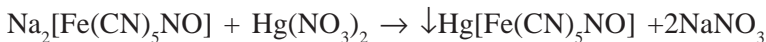
3. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор – калію хромат;  $s = 1$ :



4. Меркуриметрія, пряме титрування, індикатор – дифенілкарбазон або дифенілкарбазид;  $s = 2$ :



Точку еквівалентності також можна встановлювати за допомогою натрію нітропрусиду:



**Зберігання.** У закупореній тарі.

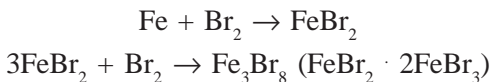
**Застосування.** Основна функція натрію хлориду – забезпечення постійного осмотичного тиску крові.

Калію хлорид застосовується при гіпокаліємії (внаслідок прийому діуретиків); антиаритмічний засіб.

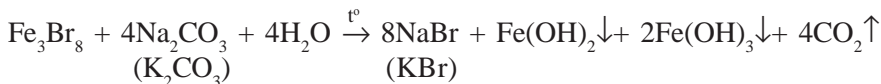
**Натрію бромід (Natrii bromidum\*) NaBr (ДФУ)**

**Калію бромід (Kalii bromidum\*) KBr (ДФУ)**

**Отримання.**



Феруму (II, III) бромід нагрівають з розчином соди або поташу:



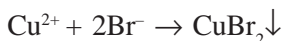
### Властивості.

**Натрію бромід** – гранульований порошок білого кольору або дрібні, прозорі чи матові кристали. Слабогігроскопічний. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

**Калію бромід** – кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді і гліцерині, малорозчинний у 96 % спирті.

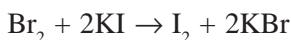
### Ідентифікація:

1. Субстанції дають характерні реакції на іони **натрію**, **калію** та **броміди**.
2. Нефармакопейна реакція на бромід-іон: кристалічна субстанція з розчином купруму (II) сульфату у присутності концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; утворюється чорний осад, який руйнується при додаванні води:



### Випробування на чистоту:

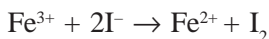
**Бромати.** При додаванні до водного розчину субстанції калію йодиду, кислоти сульфатної та крохмалю не повинне з'являтися синє забарвлення:



**Хлориди** визначають кількісно аргентометричним методом за Фольгардом, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, паралельно проводять контрольний дослід;  $s = 1$ . Субстанцію попередньо окиснюють розчином гідрогену пероксиду концентрованим у присутності кислоти нітратної розведеної при нагріванні на водяній бані до знебарвлення розчину:



**Йодиди** – при додаванні розчину феруму (III) хлориду, шар метиленхлориду повинен залишатися безбарвним:



**Кількісне визначення.** Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, перерахунок проводять на суху речовину;  $s = 1$  (ДФУ).

Вміст натрію броміду обчислюють за формулою:

$$a - 2,902b$$

де:

a – вміст NaBr і Cl<sup>-</sup>, одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на NaBr;

b – вміст Cl<sup>-</sup>, одержаний у випробуванні “Хлориди”, у відсотках;  
2,902 – коефіцієнт, який дорівнює відношенню молекулярної маси натрію броміду до атомарної маси хлору.

Вміст калію броміду обчислюють за формулою:

$$a - 3,357b$$

де:

a – вміст KBr і Cl<sup>-</sup>, одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на KBr;

b – вміст Cl<sup>-</sup>, одержаний у випробуванні “Хлориди”, у відсотках;  
3,357 – коефіцієнт, який дорівнює відношенню молекулярної маси калію броміду до атомарної маси хлору.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Заспокійливі засоби.

### **Натрію йодид (Natrii iodidum) NaI (ДФУ)**

### **Калію йодид (Kalii iodidum) KI (ДФУ)**

**Добування.** Аналогічно натрію та калію бромідам, залізні ошурки обробляють йодом.

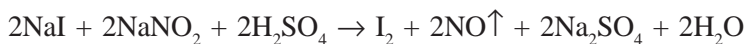
**Властивості.** Білі кристалічні порошки без запаху. Натрію йодид – гігроскопічний. На повітрі сиріють і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, спирті та гліцерині.

#### **Ідентифікація:**

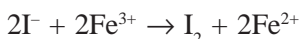
1. Субстанції дають характерні реакції на іони натрію, калію та йодиди.

2. Нефармакопейні реакції:

а) окиснення натрію нітритом; йод, що виділяється, забарвлює хлороформний шар у фіолетовий колір:



б) реакція з феруму (III) хлоридом у присутності хлороформу:

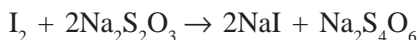


### Випробування на чистоту:

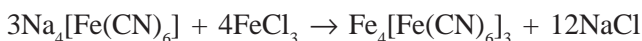
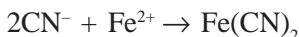
**Йодати.** При додаванні до водного розчину субстанції кислоти сульфатної та крохмалю не повинне з'являтися синє забарвлення:



**Тіосульфати** – після додавання крохмалю та розчину йоду має з'являтися синє забарвлення. У разі наявності домішки відбувається реакція:



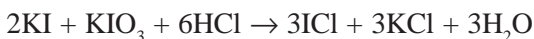
**Ціаніди** визначають за реакцією утворення берлінської блакиті:



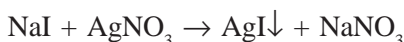
**Нітрати.** Після відновлення сумішшю цинку і заліза у лужному середовищі утворюється амоніак, який не повинен забарвлювати вологий червоний лакмусовий папір у синій колір.

### Кількісне визначення:

1. Йодатометрія, пряме титрування. Титрують розчином калію йодату в присутності кислоти хлористоводневої до переходу червоного забарвлення в жовте. Додають хлороформ і титрують до знебарвлення хлороформного шару, перерахунок ведуть на суху речовину;  $s = 2$  (ДФУ):

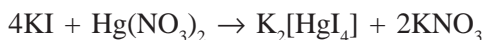


2. Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування, індикатор – натрію еозинат;  $s = 1$ :

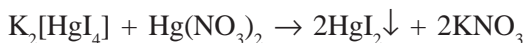


У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожевий колір внаслідок адсорбції індикатора на поверхні осаду.

2. Меркуриметрія без індикатора, пряме титрування; ( $s = 4$ ).



У точці еквівалентності зайва крапля меркурію (II) нітрату реагує з калію тетраїодомеркуратом з утворенням червоного осаду меркурію (II) йодиду, що не зникає після перемішування:





**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** При нестачі йоду в організмі (ендемичному зобі) та деяких запальних захворюваннях.

---

## Лікарські засоби йоду

Йод (від грецького “йодос” – фіолетовий) – єдиний з усіх галогенів, включений до фармакопей як лікарський засіб, який використовується для виготовлення різноманітних препаратів, зокрема, розчину йоду спиртового 5 %-ного, розчину йоду спиртового 10 %-ного, йодинолу, розчину Люголя.

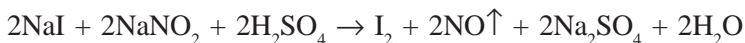
### Йод (Iodum) I<sub>2</sub> (ДФУ)

**Отримання.** Джерела добування йоду – бурові води та морські водорості (0,5 %).

Процес отримання йоду з нафтових бурових вод складається з кількох стадій:

1. Очищення бурових вод від домішок нафти та нафтових кислот.

2. Окиснення йодид-іонів до вільного йоду натрію нітритом у присутності кислоти сульфатної:

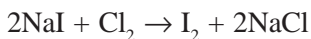


3. Йод адсорбують активованим вугіллям.

4. Процес десорбції йоду розчинами натрію гідроксиду або натрію сульфіту:



5. Окиснення йодидів до вільного йоду активним хлором:



6. Очищення йоду сублімацією.

**Властивості.** Крихіткі пластинки або дрібні кристали сірувато-фіолетового кольору з металевим блиском. Леткий при кімнатній температурі, при нагріванні сублімується з утворенням фіолетової пари. Дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчиняється у водних розчинах йо-

дидів, розчинний у 96 % спирті, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гліцерині. Розчини у хлороформі мають фіолетовий колір.

**Ідентифікація:**

1. Нагрівають кристалічну субстанцію у пробірці; виділяється фіолетова пара й утворюється синьо-чорний кристалічний сублімат.

2. Водний розчин лікарської речовини забарвлюється в синій колір від додавання розчину крохмалю. При нагріванні розчин знебарвлюється, при охолодженні знову з'являється забарвлення.

**Кількісне визначення.** Розчин йоду в розчині калію йодиду титрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль;  $s = 1$ :



Спрощено реакція виглядає так:  $I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$

Розрахунок титру проводять на атомарну масу йоду.

**Зберігання.** У скляних банках з притертими пробками, у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

**Розчин йоду спиртовий 5 %-ний  
(Solutio Iodi Spirituosa 5 %)**

**Склад:** йоду – 5,0 г  
калію йодиду – 2,0 г  
спирту 96 % – 41,0 г  
води очищеної до 100 мл.

**Властивості.** Прозора рідина червоно-бурого кольору з характерним запахом.

**Ідентифікація:**

1. При додаванні до лікарської речовини розчину крохмалю утворюється синьо-блакитне забарвлення.

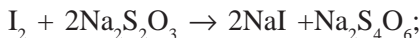
2. До лікарського засобу додають хлороформ (екстрагують йод) до знебарвлення водного шару, який ділять на дві частини:

- в одній визначають іон **калію** за реакцією з кислотою винною,
- в другій – **йодид-іон** за реакцією (b).

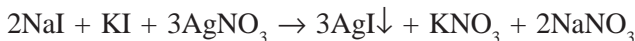
3. Реакція утворення йодоформу – жовтий осад з характерним запахом:



**Кількісне визначення.** Вміст йоду визначають титруванням натрію тіосульфатом до знебарвлення розчину;  $s = 1/2$ :



Суму калію йодиду та натрію йодиду визначають за методом Фаянса у відтитрованому розчині:



Вміст калію йодиду розраховують за формулою:

$$\% \text{KI} = \frac{(V_{\text{AgNO}_3} \cdot E_{\text{AgNO}_3} - V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} \cdot E_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}) \cdot T \cdot 100}{m_{\text{H}}}$$

Вміст йодиду калію має становити 2 %.

**Зберігання.** У склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

### **Розчин йоду спиртовий 10 %-ний (Solutio Iodi Spirituosa 10 %)**

**Склад:** йоду 100 г  
спирту 95 % – до 1 л

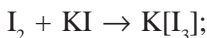
**Ідентифікація:** При додаванні до лікарської речовини розчину крохмалю утворюється синьо-блакитне забарвлення.

**Випробування на чистоту.** АНД вимагає визначення домішки кислоти йодоводневої, яка може утворюватися при зберіганні:



Домішку визначають алкаліметричним титруванням.

**Кількісне визначення.** До розчину додають розчин калію йодиду і титрують розчином натрію тіосульфату до знебарвлення;  $s = 1/2$ :



Йоду має бути 9,5–10,5 %.

**Зберігання.** Термін зберігання – 1 місяць.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

### **Йодинол (Iodinolum)**

**Склад:** йоду – 1 г  
калію йодиду – 3 г  
полівінілового спирту – 9 г  
води – до 1 л.

Досліджують йодинол аналогічно 5 % спиртовому розчину йоду.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

---

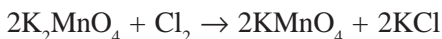
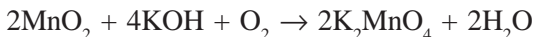
## **Лікарські засоби, які містять манган**

Із речовин похідних елементів побічної підгрупи VII групи (підгрупи мангану) Періодичної системи в медичній практиці застосовується калію перманганат.

### **Калію перманганат (Kalii permanganas) (ДФУ)**



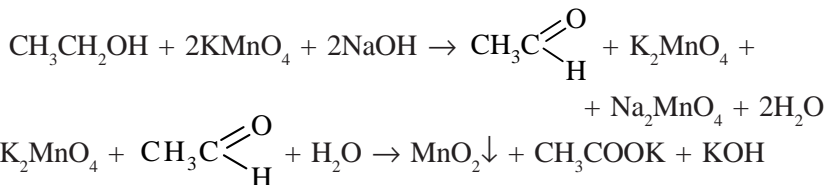
#### **Отримання.**



**Властивості.** Гранульований порошок темно-фіолетового або коричнево-чорного кольору або кристали темно-фіолетового чи майже чорного кольору, звичайно з металевим блиском. Розчинний у холодній воді, легкорозчинний у киплячій воді. Розкладається при взаємодії з певними органічними речовинами. При взаємодії з деякими органічними або з речовинами, що легко окиснюються, може статися вибух.

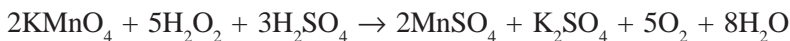
#### **Ідентифікація:**

1. При додаванні до водного розчину спирту і натрію гідроксиду утворюється зелене забарвлення – при подальшому кип'ятінні суміші випадає темно-коричневий осад:

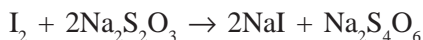


2. Суміш, отриману в першому випробуванні, фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на **калій**.

**3. Нефармакопейна реакція.** При додаванні до лікарської речовини перекису водню та розведеної сульфатної кислоти розчин знебарвлюється:



**Кількісне визначення.** Йодометрія, титрування за замісником, індикатор – крохмаль;  $s = 1/5$ :



**Зберігання.** В закупореній тарі.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

## Лікарські засоби гідрогену пероксиду і його похідних

У природі гідрогену пероксид у дуже малих кількостях міститься в атмосферних опадах, а також утворюється в результаті різноманітних окисно-відновних процесів і є звичайним інтермедіатом обміну речовин живих істот, зокрема людини. В медичній практиці використовують гідрогену пероксиду розчин, гідроперит і магнію пероксид.

**Водню пероксиду розчин (3 %) (ДФУ)**

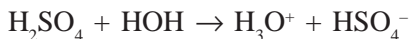
**(Hydrogenii peroxidum 3 per centum)**

**Водню пероксиду розчин (30 %)**

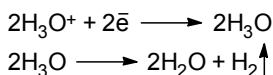
**(Hydrogenii peroxidum 30 per centum)**



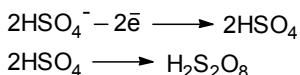
**Отримання.** Електроліз розчинів кислоти сульфатної:



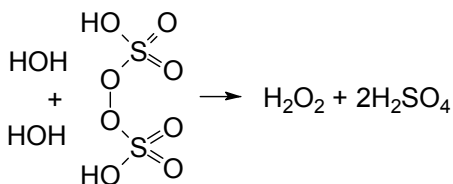
Катод:



Анод:



При нагріванні розчину у вакуумі (50 гПа або 38 мм рт. ст.) до 70–75 °С кислота надсульфатна розкладається з утворенням гідрогену пероксиду:



Фармакопейний препарат містить 2,5–3,5 % гідрогену пероксиду.

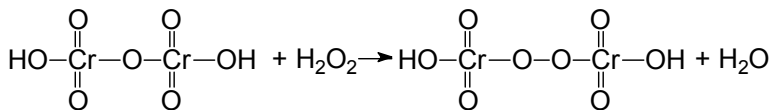
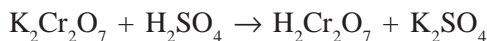
**Властивості.** Безбарвна, прозора рідина слабокислої реакції. Розкладається на світлі, при нагріванні, взаємодії з окисниками, лугами, важкими металами з утворенням кисню.

Змішується у всіх співвідношеннях з водою.

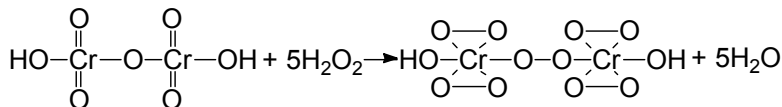
#### Ідентифікація.

1. В кислому середовищі знебарвлює розчин калію перманганату (див. кількісне визначення).

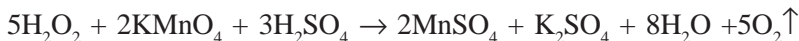
2. Реакція утворення надхромових кислот при взаємодії з калію хроматом у кислому середовищі в присутності діетилового ефіру. Ефір додається для вилучення перекисних сполук хрому, оскільки в кислому середовищі вони розкладаються з утворенням  $\text{Cr}^{3+}$  зеленого кольору:



або



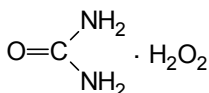
**Кількісне визначення.** Перманганатометрія без індикатора, пряме титрування;  $s = 2,5$ :



**Зберігання.** У захищеному від світла місці; якщо субстанція не містить стабілізатора, її зберігають при температурі нижче  $15^\circ\text{C}$ .

**Застосування.** Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію.

### Гідроперит (Hydroperitum)



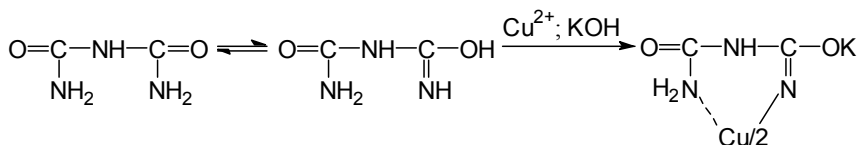
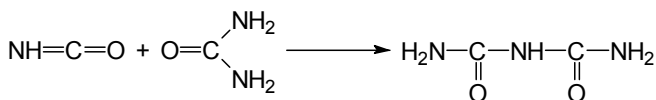
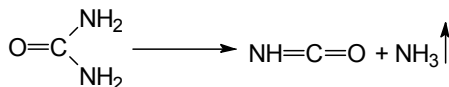
Як стабілізатор додають 0,08 %-ний розчин цитринової кислоти.

Випускається гідроперит у таблетках (1 таблетка відповідає 15 мл 3 % розчину гідрогену пероксиду).

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті.

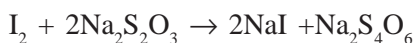
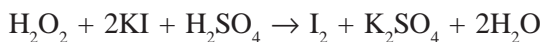
#### Ідентифікація:

1. Сечовину в розчині гідропериту відкривають за допомогою біуретової реакції – з'являється фіолетове забарвлення:



2. Наявність гідрогену пероксиду підтверджують реакцією утворення надхромових кислот.

**Кількісне визначення.** Йодометрія, титрування за замісником;  
s = 1/2:



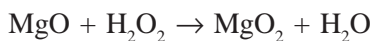
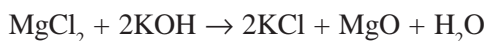
Вміст гідрогену пероксиду – 35 %.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місті при температурі не вище +20 °С.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

### **Магнію пероксид (Magnesii peroxhydum) (MgO<sub>2</sub> + MgO)**

**Отримання.**



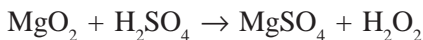
**Властивості.** Білий порошок без запаху, практично нерозчинний у воді, розчинний у мінеральних кислотах та киплячій оцтовій кислоті з утворенням гідрогену пероксиду.

**Ідентифікація:**

1. Реакція на іони магнію після розчинення в кислоті хлористоводневій.

2. Реакція утворення надхромових кислот.

**Кількісне визначення.** Перманганатометрія без індикатора, пряме титрування; (s = 2,5):



У лікарському засобі має бути не менш ніж 25,9 % магнію пероксиду.

**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Магнію пероксид застосовують перорально при захворюваннях шлунка й кишечника.



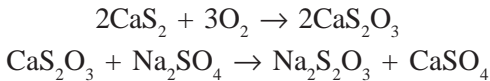
## Лікарські засоби, які містять сульфур

Сульфур – елемент, відомий людині з найдавніших часів. У медичній практиці застосовуються як елементарна сірка, так і різноманітні сполуки сульфору, серед них натрію тіосульфат і натрію сульфат.

### Натрію тіосульфат (Natrii thiosulfas) (ДФУ)



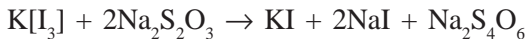
**Отримання.** Окисненням полісульфідів:



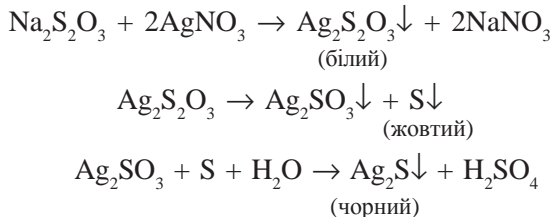
**Властивості.** Кристали безбарвні, прозорі. В сухому повітрі вивітрюється, у вологому – злегка розпливається. Дуже легко розчиняється у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

#### Ідентифікація:

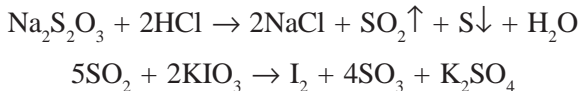
1. Субстанція знебарвлює розчин калію йодиду йодований:



2. При додаванні до лікарської речовини надлишку аргентуму нітрату утворюється білий осад, який швидко забарвлюється у жовтуватий, потім у чорний колір:



3. При додаванні до субстанції кислоти хлористоводневої утворюється осад сірки і виділяється газ, який забарвлює йодкрохмальний папір у синій колір:



4. Субстанція дає характерні реакції на катіон натрію.

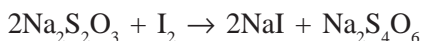
#### Випробування на чистоту

**Сульфіди** визначають з натрію нітропрусидом:



Не повинне з'являтися фіолетове забарвлення.

**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування, індикатор – крохмаль;  $s = 2$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Детоксуючий, десенсибілізуючий засіб. Іноді як інсектицидний засіб.

#### Натрію сульфат декагідрат (*Natrii sulfas decahydricus*) (ДФУ)



**Отримання.** Для медичних цілей натрію сульфат одержують з натрію карбонату дією кислоти сульфатної:

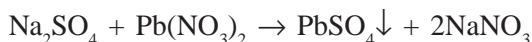


**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

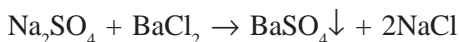
**Ідентифікація:** Субстанція дає характерні реакції на сульфати та натрій.

#### Кількісне визначення:

1. Субстанцію титрують розчином плюмбуму нітрату в присутності кислоти хлористоводневої та метанолу потенціометрично. Перерахунок ведуть на суху речовину,  $s = 1$  (ДФУ):



2. Гравіметрія. До водного розчину субстанції додають розчин барію хлориду, отриманий осад барію сульфату висушують до постійної маси і зважують:



Розрахунок діючої речовини проводять за формулою:

$$\% = \frac{m_{\text{гр.ф.}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{н.}} \cdot (100 - \%_{\text{волог.}})}$$

де:

$m_{\text{гр.ф.}}$  – маса гравіметричної форми;

$m_{\text{н.}}$  – маса наважки натрію сульфату;

$F$  – гравіметричний фактор, який дорівнює співвідношенню молярної маси натрію сульфату до молярної маси гравіметричної форми (барію сульфату).

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Проносний засіб.

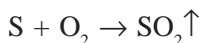
### Сірка для зовнішнього застосування (Sulfur ad usum externum) (ДФУ)

**Отримання.** Здобувають шляхом ретельного розмелу очищеної сірки (*Sulfur depuratum*) на колоїдному млині. В результаті утворюється аморфний порошок блідо-жовтого кольору.

**Властивості.** Найдрібніший блідо-жовтий порошок без запаху. Нерозчинний у воді, розчинний в суміші натрію гідроксиду та етилового спирту, а також у жирних оліях при нагріванні. Розчинний при кип'ятінні у спиртовому розчині натрію гідроксиду.

#### Ідентифікація:

1. Горить синім полум'ям:



2. Розчин лікарської речовини в гарячому піридині в присутності натрію гідрокарбонату при кип'ятінні забарвлюється в блакитний або зелений колір.

**Кількісне визначення.** Зворотна алкаліметрія в присутності оксидника, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1/2$ . Паралельно проводять контрольний дослід.

Лікарський засіб розчиняють у спиртовому титрованому розчині калію гідроксиду:

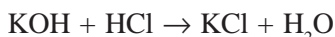


Спирт відганяють, до залишку додають воду і пергідроль:



Сумарно:  $\text{S} + 2\text{KOH} + 3\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{K}_2\text{SO}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$

Надлишок калію гідроксиду відтитрують кислотою:



**Зберігання.** У закупореній тарі в сухому місці.

**Застосування.** Зовнішньо при лікуванні шкірних захворювань – псоріазу, сверблячки, себореї та ін. Як протигельмінтний засіб при ентеробіозі.

## Лікарські речовини – похідні елементів V, IV та III груп періодичної системи Д. І. Менделєєва

Серед елементів III, IV та V груп є макроелементи, такі як карбон, нітроген, фосфор, що складають основу живих організмів, і мікроелементи, такі як бор, алюміній, арсен, бісмут, що входять до складу ферментів.

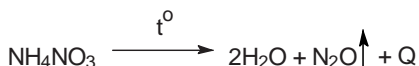
### Лікарські речовини, які містять нітроген

Зі сполук нітрогену в медицині застосовують: азоту закис, натрію нітрит та розчин амоніаку 10 %-ний.

**Азоту закис (Нітрогену (I) оксид) (Nitrogenium oxydulatum)**



**Добування.**



Отриманий нітрогену (I) оксид скраплюють при 15–23 МПа (150–225 атм).

**Властивості.** Безбарвний газ, важчий за повітря, з характерним запахом, солодкуватий на смак. *Не займається*, підтримує горіння. Один об'єм азоту закису при 15–20 °С розчиняється приблизно у двох об'ємах води.

**Ідентифікація:**

1. Тліюча скіпка при внесенні в посуд із нітрогену (I) оксидом займається яскравим полум'ям.

2. При змішуванні нітрогену (I) оксиду з рівним об'ємом нітрогену (II) оксиду не повинен з'являтися червоний дим (відмінність від кисню).

**Випробування на чистоту.** Відповідно до вимог АНД в лікарському засобі не допускається наявність домішок: карбону (II) та (IV) оксидів, арсину, фосфіну, гідрогенсульфіду, галогенів, відновників та окисників, основ та кислот.

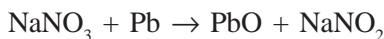
**Зберігання.** Нітрогену (I) оксид зберігають у балонах об'ємом 10 літрів, пофарбованих у сірий колір.

**Застосування.** Як інгаляційний засіб для наркозу в суміші з киснем (нітрогену (I) оксиду – 80 %, кисню – 20 %).

**Натрію нітрит (Natrii nitris)**



**Добування.**



**Властивості.** Білий з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гігроскопічний. Водний розчин має слабколужну реакцію.

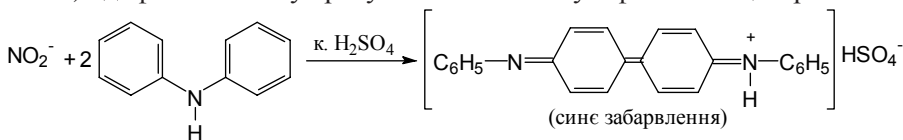
Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

**Ідентифікація:**

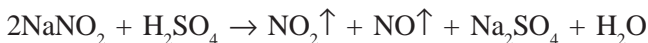
1. Субстанція дає характерні реакції на натрій.

2. Реакції на нітрит-іон:

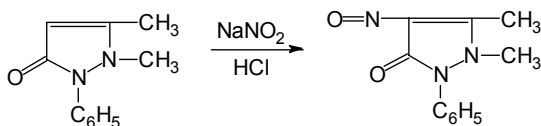
а) з дифеніламіном у присутності кислоти сульфатної концентрованої:



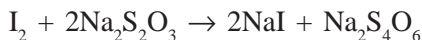
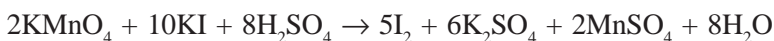
б) з кислотами утворюються жовто-бурі пари:



в) з антипірином у кислому середовищі утворюється нітрозантипін смарагдово-зеленого кольору:



**Кількісне визначення.** Зворотна перманганатометрія, надлишок титранту визначають йодометрично, індикатор – крохмаль;  $s = 2,5$ .



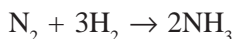
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У щільно закупорених склянках темного скла в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Спазмолітичний засіб, антидот при отруєнні ціанідами.

### Амоніаку розчин концентрований (*Ammoniae solutio concentrata*) (ДФУ) $\text{NH}_4\text{OH}$

**Отримання.** Амоніак отримують взаємодією азоту з воднем при підвищених температурі й тиску в присутності каталізатора:



Отриманий амоніак розчиняють у воді.

**Властивості.** Прозора безбарвна рідина з дуже лужною реакцією середовища. Змішується з водою і 96 %-ним спиртом.

**Ідентифікація:**

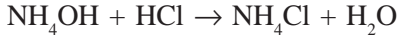
1. Відносна густина має бути від 0,892 до 0,910.
2. Субстанція має сильнолужну реакцію.
3. Субстанція дає характерну реакцію на солі амонію.



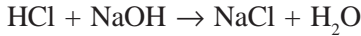
4. При піднесенні до лікарського засобу скляної палички, змоченої розчином кислоти хлористоводневої, утворюється білий дим:



**Кількісне визначення.** Зворотна ацидиметрія титрування, індикатор – метиловий червоний,  $s = 1$ :



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитрують розчином натрію гідроксиду:



**Зберігання.** У закупореній тарі при температурі не вище 20 °С.

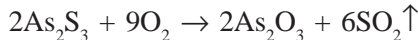
**Застосування.** 10 % розчин амоніаку застосовують як засіб швидкої допомоги для збудження дихання і виведення хворого зі стану непритомності.

## Лікарські засоби, які містять арсен та бісмут

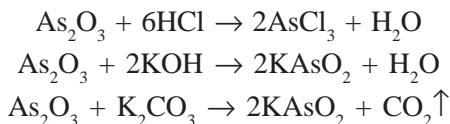
Фармацевтичними лікарськими засобами є арсену (III) оксид (миш'яковистий ангідрид  $\text{As}_2\text{O}_3$ ), який називають “білим миш'яком”, та бісмуту нітрат основний.

**Миш'яковистий ангідрид**  
**Арсену (III) оксид**  
**(Acidum arsenicosum anhydricum)**  
 $\text{As}_2\text{O}_3$

**Отримання.** Спалюванням сульфідних руд у струмені повітря:

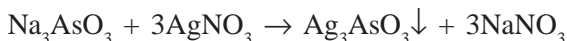


**Властивості.** Важкі білі скло- чи фарфороподібні шматки, часто шаруватої будови, з раковистим зламом, або важкий білий порошок. Дуже повільно розчиняється у воді (68–80 частинах), легкорозчинний в розчинах кислот, гідроксидів та карбонатів лужних металів, гліцерині:



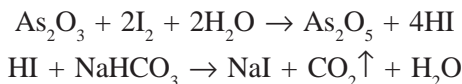
### Ідентифікація:

1. Субстанція дає характерні реакції на арсен (III).
2. До розчину лікарської речовини додають розчин аргентуму нітрату – утворюється жовтий осад, розчинний у розчинах кислоти нітратної та амонію гідроксиду:

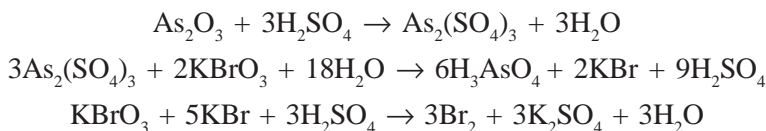


### Кількісне визначення.

1. Йодометрія (Ph. Eur.), індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ . Титрують у присутності натрію гідрокарбонату для запобігання або оборотності реакції:



2. Броматометрія, пряме титрування з контрольним дослідом, індикатор – метиловий червоний;  $s = 3/2$ . У точці еквівалентності відбувається знебарвлення індикатора:

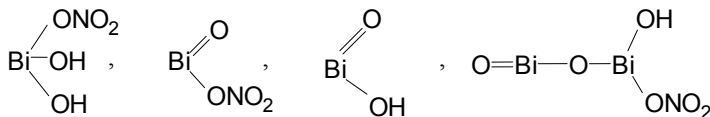


**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Використовується зовнішньо в стоматології, дерматології та внутрішньо при некрофії, неврастенії.

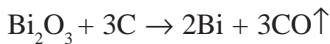
### Бісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitras)

*Хімічний склад* бісмуту нітрату основного непостійний. Це суміш:

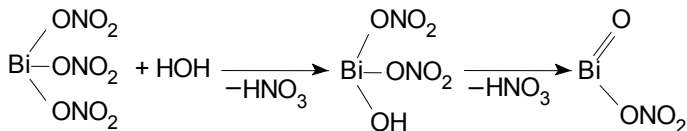




## Отримання.

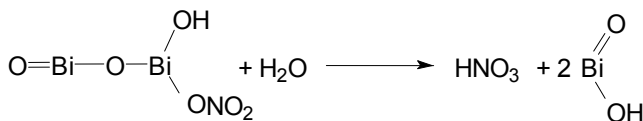


Водні розчини бісмуту нітрату гідролізуються у киплячій воді з утворенням нерозчинної солі бісмуту нітрату основного:



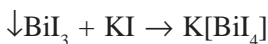
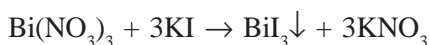
**Властивості.** Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок; практично нерозчинний у воді, спирті, розчинний у розчинах кислот хлористоводневої та нітратної.

Змочений у воді порошок забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір (рН<7).

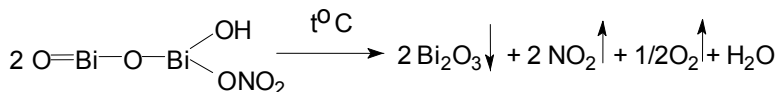


## Ідентифікація:

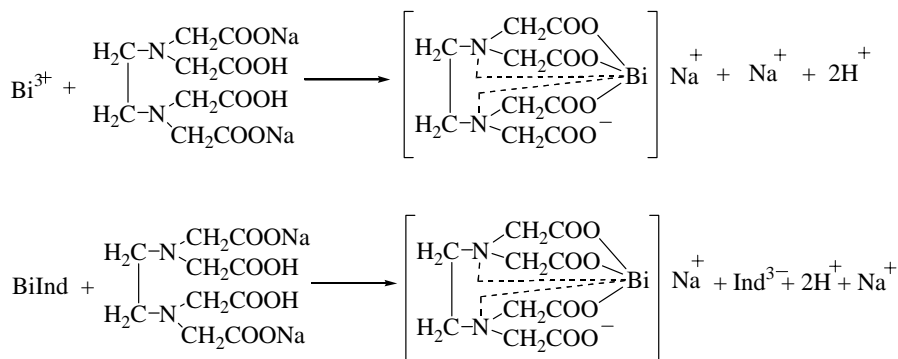
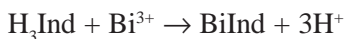
1. Субстанція дає характерні реакції на бісмут.
2. З розчином калію йодиду – утворюється чорний осад, розчинний у надлишку реактиву:



3. При прожарюванні лікарської речовини утворюються жовто-бурі пари та залишок яскраво-жовтого кольору:



**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування розчином натрію едетату, індикатор – ксиленоловий оранжевий; ( $s = 1$  у перерахунку на бісмут) (ДФУ):



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, яка захищає від дії світла.

**Застосування.** В'яжучий, антисептичний засіб.

## Неорганічні лікарські засоби, які містять карбон

Серед неорганічних сполук карбону в медичній практиці застосовуються активоване вугілля і натрію гідрокарбонат.

### Вугілля активоване (Carbo activatus)

**Отримання.** Отримують піролізом деревини листових порід без доступу повітря. Для збільшення адсорбційної здатності вугілля обробляють перегрітою парою при 800 °С. При цьому видаляються смолисті речовини. Потім проводять обробку вугілля розчинами цинку хлориду, магнію хлориду, натрію гідроксиду або кислоти фосфорної з подальшим нагріванням до 300–400 °С. При цьому додані речовини розкладаються і відганяються, розпушуючи вугілля і збільшуючи поверхню пор. Далі вугілля ретельно промивають водою для очищення від домішок і висушують. У лікарському засобі є мікропори – видимі в мікроскоп  $d = 10^{-1}$  до  $10^{-3}$  см; ультрапори – невидимі в мікроскоп  $d = 9,2 \cdot 10^{-7}$  см. Ультрапо-

ри відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад 1000 м<sup>2</sup>.

**Випробування на чистоту.** Оскільки лікарський засіб застосовується у великих дозах, АНД приділяє велику увагу чистоті вугілля активованого. Регламентується вміст домішок хлоридів, сульфатів, важких металів, феруму, арсену. Не повинно бути сульфідів, ціанідів.

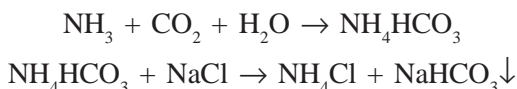
Визначають адсорбційну здатність вугілля активованого з метиленовим синім та ступінь подрібнення.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в сухому місці.

**Застосування.** При диспепсії, харчових інтоксикаціях, отруєнні алкалоїдами, солями важких металів.

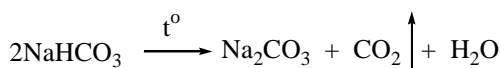
### **Натрію гідрокарбонат (Natrii hydrogenocarbonas) (ДФУ)** **NaHCO<sub>3</sub>**

**Добування.** Методом Сольве (аміачним):



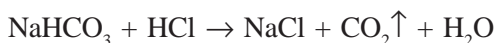
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

**Ідентифікація:** 1. При додаванні до водного розчину субстанції розчину фенолфталеїну – з'являється блідо-рожеве забарвлення. При нагріванні одержаного розчину виділяються бульбашки газу і розчин забарвлюється у червоний колір:



2. Субстанція дає реакції на карбонати, гідрокарбонати і натрій.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий, s = 1:



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку.

## Лікарські речовини, які містять бор

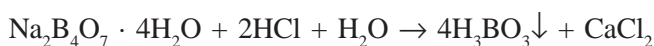
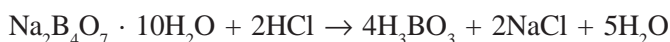
Бор – досить розповсюджений у природі елемент. Зараз відомо близько 90 мінералів, до складу яких він входить. Бор є одним із мікроелементів, необхідних для нормального функціонування живих організмів.

У медицині застосовуються кислота борна і натрію тетраборат (бура), які мають дезінфікуючі властивості.

### Кислота борна (*Acidum boricum*) (ДФУ)



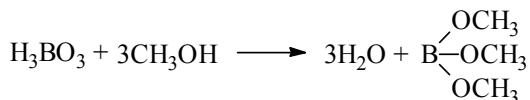
**Добування.** Кислоту борну одержують розкладанням бури або боракальциту гарячим розчином кислоти хлористоводневої:



**Властивості.** Кристалічний порошок чи кристали білого кольору або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки. Розчинна у воді, 96 % спирті, легкокорозійна у киплячій воді і гліцерині (85 %). При тривалому нагріванні (до 100 °С) втрачає частину води, переходячи в метаборну кислоту  $\text{HBO}_2$ , потім утворюється скловидна сплавлена маса, яка при подальшому нагріванні спучується і, втративши всю воду, утворює борний ангідрид  $\text{B}_2\text{O}_3$ .

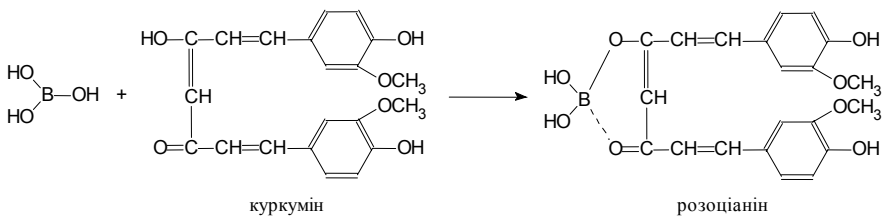
#### Ідентифікація:

1. Суміш кислоти борної з метанолом і кислотою сульфатною концентрованою горить полум'ям із зеленою облямівкою:



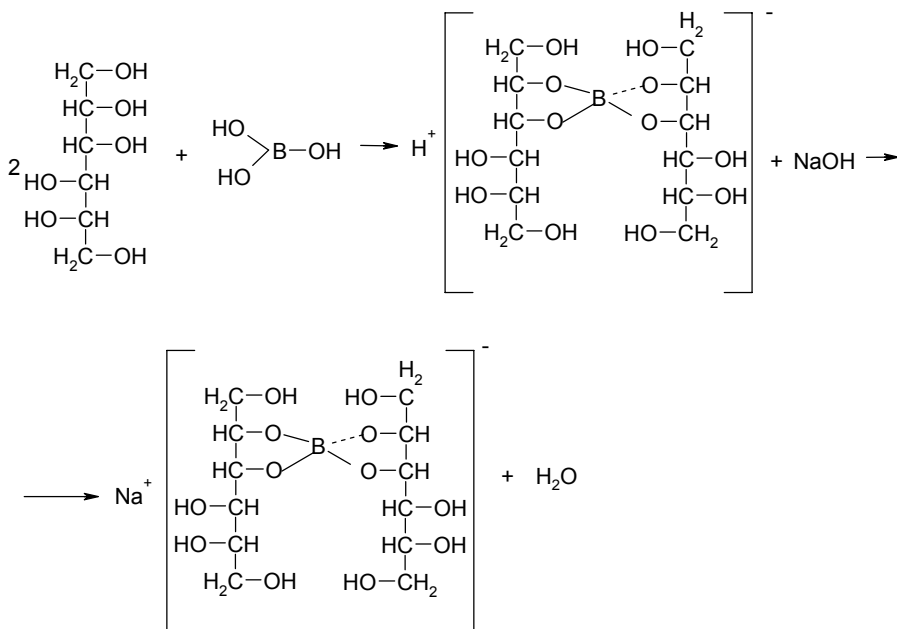
2. Водний розчин субстанції має кислу реакцію.

3. Куркумовий папір забарвлюється в рожевий або бурувато-червоний колір:



Після змочування розчином амоніаку забарвлення переходить у зеленувато-чорне.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в присутності маніту (ДФУ) або в присутності інших багатоатомних спиртів, індикатор – фенолфталеїн;  $s = 1$ :



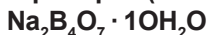
При титруванні розчином натрію гідроксиду водних розчинів кислоти борної без додавання багатоатомних спиртів утворюється натрію

метаборат ( $\text{NaBO}_2$ ), який сильно гідролізується. Внаслідок цього середовище стає лужним раніше, ніж настає точка еквівалентності.

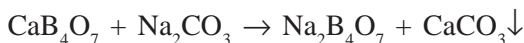
**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Антисептичний засіб, зовнішньо у вигляді водних розчинів (2–4 %) для полоскання рота, горла, промивання очей, а також у вигляді мазі (5–10 %) та в присипках при захворюваннях шкіри.

### Натрію тетраборат (Borax) (ДФУ)



**Добування.** На розчин борокальциту діють гарячим розчином соди:



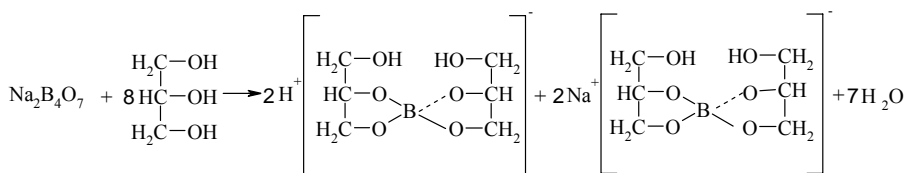
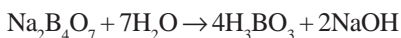
Кальцію карбонат відфільтровують і з холодного розчину викристалізують натрію тетраборат.

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору, або безбарвні кристали, або кристалічна маса. Вивірюється на повітрі. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у гліцерині.

#### Ідентифікація:

1. З метанолом у присутності кислоти сульфатної концентрованої (див. кислоту борну).

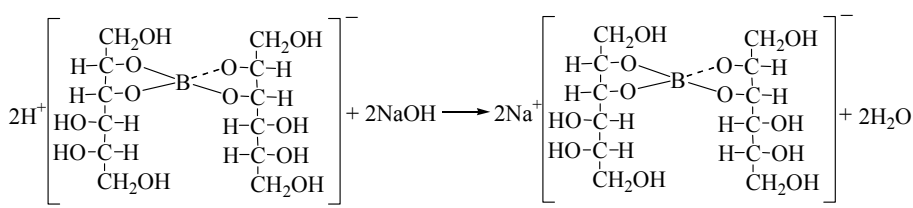
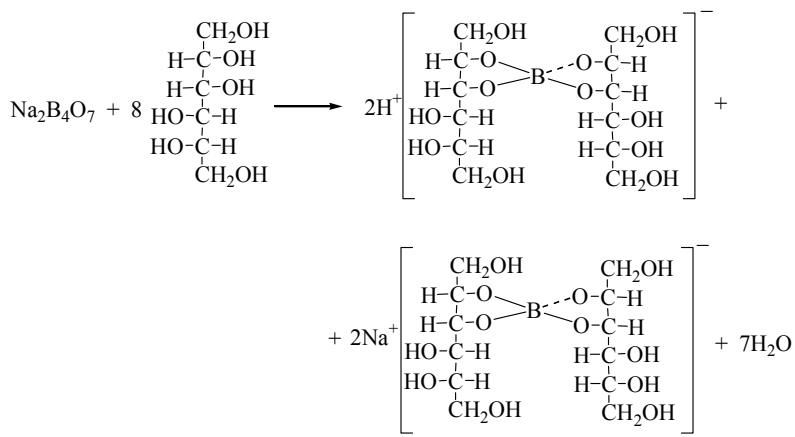
2. При додаванні до водного розчину субстанції розчину фенолфталеїну з'являється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні гліцерину:



3. Субстанція дає реакції на натрій.

#### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія манітових розчинів, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1/2$  (ДФУ):



2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептик. Іноді перорально при лікуванні хворих на епілепсію (особливо дітей).

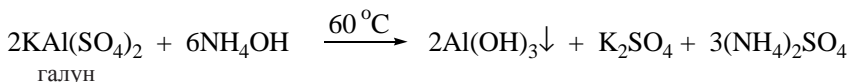
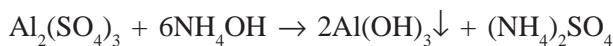
## Лікарські засоби, які містять алюміній

Алюміній (від лат. *alumen* – галун) – один з найрозповсюдженіших елементів земної кори, де його вміст становить 8,8 %; має амфотерний характер.

У медичній практиці застосовується алюмінію гідроксид.

**Алюмінію гідроксид (Aluminii hydroxydum)**  
**Algeldratum\***  
**Al(OH)<sub>3</sub>**

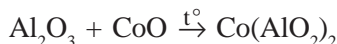
**Одержання:**



**Властивості.** Білий пухкий аморфний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний при нагріванні в розведених кислотах та розчинах лугів з утворенням прозорого або слабомутного розчину.

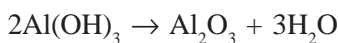
**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає характерні реакції на алюміній.
2. При прожарюванні речовини з розчином кобальту нітрату утворюється кобальту алюмінат (“тенарова синь”):



**Кількісне визначення:**

1. Гравіметрія після прожарювання субстанції у перерахунку на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ :



2. Комплексонометрія, зворотне титрування в присутності розчинів амонію ацетату і кислоти оцтової розведеної. Надлишок титрованого розчину натрію едетату відтитровують розчином цинку сульфату, індикатор – дитизон,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Як адсорбуючий, обволікаючий та антацидний засіб; зовнішньо – для присипок.

Є однією зі складових частин препарату “Альмагель”.



## Лікарські речовини – похідні елементів II групи Періодичної системи

Елементи II групи Періодичної системи поділяються на головну (лужноземельні метали) і побічну (підгрупа цинку) підгрупи. У медичній практиці застосовуються сполуки магнію, кальцію, барію, цинку та ртуті.

### Лікарські речовини, які містять магній

Магній належить до елементів, найбільш широко розповсюджених у природі. Його вміст у земній корі сягає 2 %. Маючи високу хімічну активність, у природі зустрічається тільки у вигляді сполук: доломіт  $MgCO_3 \cdot CaCO_3$ , магнезит  $MgCO_3$ , тальк  $3MgO \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$  та ін.

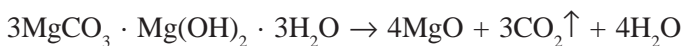
За фізіологічною дією іони магнію – антагоністи іонів кальцію; наркоз та параліч, викликані іонами магнію, знімаються іонами кальцію, і, навпаки, токсична дія солей кальцію знімається введенням солей магнію.

**Магнію оксид легкий (Magnesii oxydum leve) (ДФУ)**

**Магнію оксид важкий (Magnesii oxydum ponderosum) (ДФУ)**

**MgO**

**Отримання.** Прожарюванням магнію карбонату основного при 900–1000 °С:



**Властивості.** Дрібні аморфні порошки білого кольору. Практично нерозчинні у воді, у якій виявляють лужну реакцію за фенолфталеїном. Розчиняються в розведених кислотах, у більшості випадків зі слабким виділенням бульбашок газу. На повітрі, поступово поглинаючи карбону (IV) оксид, переходить у магнію карбонат.

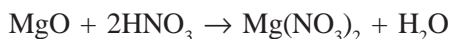
Насипний об'єм.

15,0 г магнію оксиду легкого займає об'єм близько 150 мл.

15,0 г магнію оксиду важкого займає об'єм близько 30 мл.

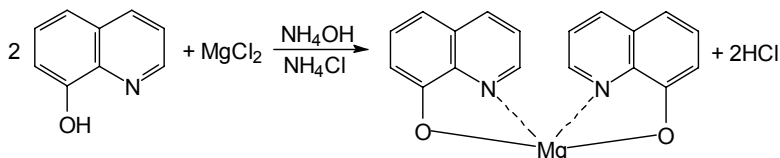
### Ідентифікація:

1. Проводиться після розчинення субстанції в кислоті нітратній розведеній, надлишок якої нейтралізують натрію гідроксидом:



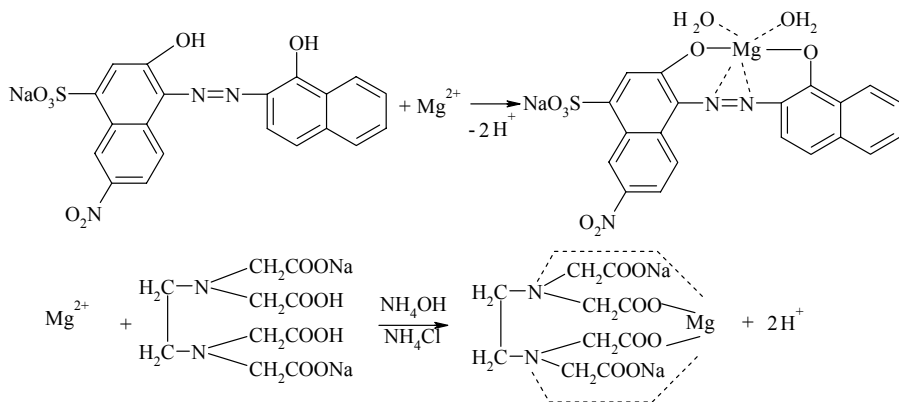
Одержаний розчин дає характерну реакцію на магній.

2. Для ідентифікації іону магнію можна використовувати реакцію визначення домішок магнію (ДФУ). Із 8-оксихіноліном у середовищі аміачного буфера утворюється жовто-зелений кристалічний осад:

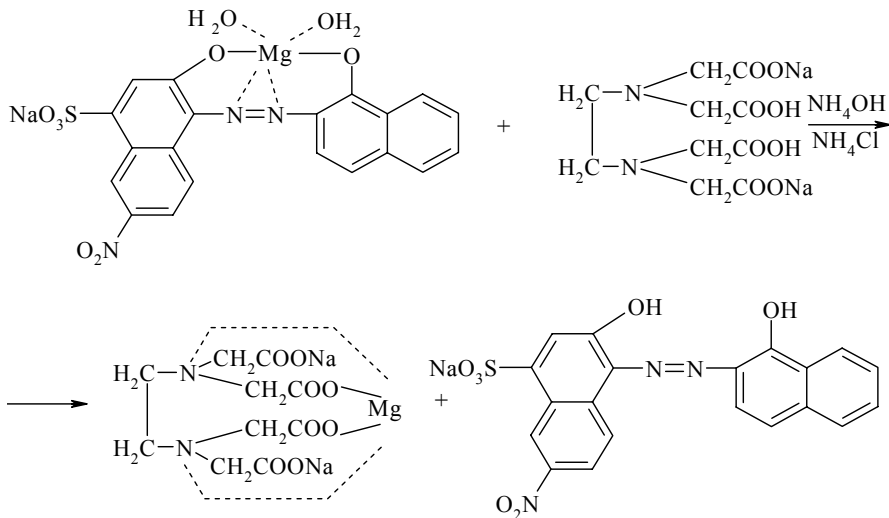


### Кількісне визначення:

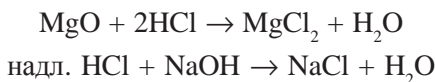
1. Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буферного розчину після розчинення у кислоті хлористоводневій, індикатор – протравний чорний;  $s = 1$ . Перерахунок проводять на прожарену речовину:



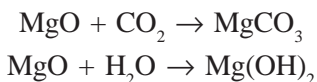
Титрують розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення в синє:



2. Ацидиметрія, зворотне титрування. Наважку магнію оксиду розчиняють у надлишку розчину кислоти хлористоводневої, який потім відтитрують розчином натрію гідроксиду в присутності метилового оранжевого,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, оскільки магнію оксид взаємодіє з карбону (IV) оксидом та вологою, які містяться в повітрі, утворюючи магнію карбонат та магнію гідроксид:



**Застосування.** Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку (при гастритах, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки). Нейтралізуючи кислоту хлористоводневу шлункового соку, перетворюється в магнію хлорид, який має проносний ефект. Застосовується також при отруєнні кислотами.

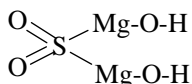
Магнію оксид є однією зі складових частин препарату “Альмагель” та антидоту при отруєнні арсеном.

**Магнію сульфат гептагідрат**  
**(Magnesii sulfas heptahydricus\*) (ДФУ)**  
**MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O**

**Добування.** Розчиненням магнезиту в гарячій кислоті сульфатній розведеної:



Розчин фільтрують та концентрують при випарюванні до кристалізації. Сульфатна кислота береться в надлишку для попередження гідролізу магнію сульфату з утворенням основної солі:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або блискучі безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

**Ідентифікація:** Субстанція дає реакції на сульфати та магній.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування, перерахунок проводять на суху речовину,  $s = 1$  (див. магнію оксид).

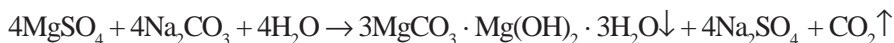
**Зберігання.** У добре закупореній тарі (щоб запобігти вивітрюванню).

**Застосування.** Заспокійливий, спазмолітичний, проносний засіб. Дія залежить від способу введення й дози.

При отруєнні магнію сульфатом як антидот використовують солі кальцію.

**Магнію карбонат легкий**  
**(Magnesii subcarbonas levis) (ДФУ)**  
**Магнію карбонат важкий**  
**(Magnesii subcarbonas ponderosus) (ДФУ)**

**Добування:**



**Властивості.** Порошки білого кольору. Практично нерозчинні у воді. Розчиняються в розведених кислотах із бурхливим виділенням бульбашок газу.

## Ідентифікація:

Насипний об'єм

15,0 г субстанції магнію карбонату легкого має займати об'єм близько 180 мл.

15,0 г субстанції магнію карбонату важкого має займати об'єм близько 30 мл.

Субстанції дають реакції на магній та карбонати.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення в кислоті хлористоводневій,  $s = 1$  (див. магнію оксид). Розрахунок ведуть на магнію оксид (40–45 %).

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** В'яжучий та антацидний засіб.

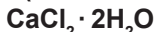
---

## Лікарські речовини, які містять кальцій

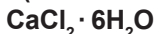
Сполуки кальцію входять до складу кісток та зубів; містяться в нервовій тканині, у м'язах, крові; впливають на зсідання крові.

У природі сполуки кальцію зустрічаються у вигляді карбонатів  $\text{CaCO}_3$  (вапняк, крейда, мармур), сульфатів (гіпс –  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , ангідрит –  $\text{CaSO}_4$ ), фторидів (флюорит –  $\text{CaF}_2$ ), фосфатів (апатит, фосфорит  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , апатити –  $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$ ,  $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaCl}_2$ ).

**Кальцію хлорид дигідрат (Calcii chloridum dihydricum) (ДФУ)**



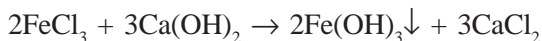
**Кальцію хлорид гексагідрат (Calcii chloridum hexahydricum) (ДФУ)**

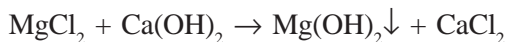


**Добування.** Розчиненням крейди в кислоті хлористоводневій з подальшим очищенням та концентруванням:

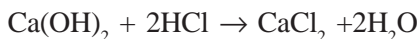


У природних мінералах містяться домішки іонів магнію та феруму, які при обробці кислотою хлористоводневою переходять у  $\text{MgCl}_2$  та  $\text{FeCl}_2$ . Отриманий розчин насичують хлором ( $\text{FeCl}_2$  окиснюють до  $\text{FeCl}_3$ ), а потім додають надлишок кальцію гідроксиду:





Розчин збагачується кальцію хлоридом, а домішки випадають в осад, який відфільтровують. Надлишок кальцію гідроксиду переводять у кальцію хлорид кислотою хлористоводневою:

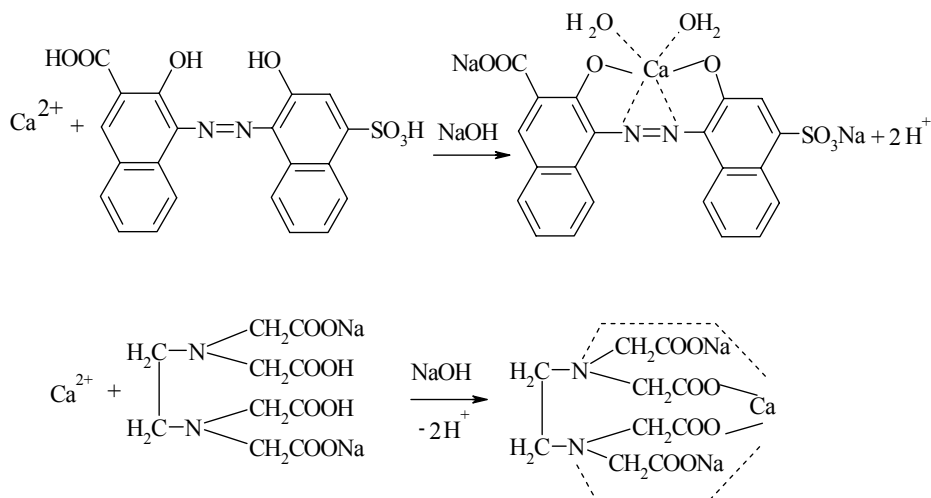


**Властивості.** Кальцію хлорид дигідрат – кристалічний порошок білого кольору. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

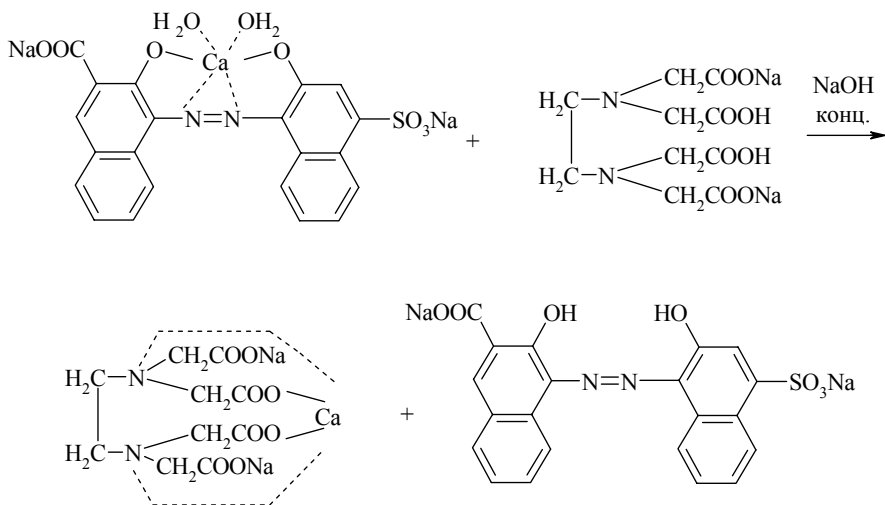
Кальцію хлорид гексагідрат – кристалічна маса білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті. Розплав замерзає при температурі близько 29 °С.

**Ідентифікація:** Субстанції дають реакції на кальцій та хлориди.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування в присутності натрію гідроксиду, індикатор – кальконкарбонова кислота; s = 1:



Титрують натрію едетатом до переходу фіолетового забарвлення в синє:



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі з парафінованими пробками в сухому місці. Оскільки кальцію хлорид надзвичайно гігроскопічний і під дією вологи розпливається, рекомендується спочатку готувати 50 %-ний розчин і використовувати його для приготування лікарських форм.

**Застосування.** При посиленому виведенні кальцію з організму, при алергічних захворюваннях разом із протигістамінними речовинами, як засіб, що зменшує проникність судин, як кровоспинний засіб, як антидот при отруєнні солями магнію.

## Лікарські речовини, які містять барій

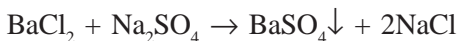
Із солей барію в медицині застосовують лише барію сульфат, не розчинний ні у воді, ні в кислотах, ні в лугах, тому не отруйний, на відміну від розчинних солей барію, що мають високу токсичність.

У природі барій зустрічається у вигляді мінералів: BaSO<sub>4</sub> – барит; BaCO<sub>3</sub> – вітерит.

## Барію сульфат (Barii sulfas) (ДФУ)



**Добування.** Осадженням водного розчину барію хлориду водним розчином натрію сульфату або кислоти сульфатної:

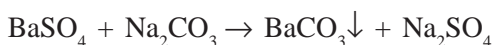


Щоб барію сульфат був високодисперсним, розчини повинні бути дуже розбавленими. При цьому необхідно додавати будь-який слизистий відвар, який відіграє роль захисного колоїду (наприклад, льняний слиз).

**Властивості.** Порошок дрібний, важкий, білого кольору, вільний від великих часток. Практично нерозчинний у воді і органічних розчинниках. Дуже мало розчинний у кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів.

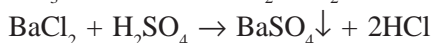
### Ідентифікація:

1. Проводять після кип'ятіння лікарської речовини з натрію карбонатом:

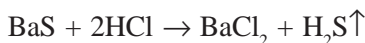


Одержаний розчин фільтрують. Фільтрат дає реакцію на сульфати.

2. Осад барію карбонату на фільтрі розчиняють у кислоті хлористоводневій і до фільтрату додають кислоту сульфатну – виділяється білий осад барію сульфату (іон барію):



**Випробування на чистоту.** Оскільки барію сульфат застосовується внутрішньо у великих дозах (50–100 г на прийом), фармакопея висуває високі вимоги до чистоти лікарського засобу. Він не повинен містити домішок розчинних у воді та кислотах солей барію, наприклад, барію хлориду, барію карбонату та барію сульфіді. Барію хлорид розчинний у воді й дуже токсичний; барію карбонат та барію сульфід у кислому середовищі шлунка утворюють барію хлорид:





**Кількісне визначення.** Не проводять.

**Зберігання.** У щільно закритих подвійних паперових пакетах (внутрішній пакет повинен бути з пергаментного паперу), окремо від карбонатів, щоб запобігти утворенню навіть невеликих кількостей барію карбонату.

**Застосування.** Рентгеноконтрастний засіб при рентгеноскопії шлунка та кишечника.

## Лікарські речовини, які містять цинк

---

Цинк зустрічається у природі у вигляді мінералів: цинкової обманки  $ZnS$ ; цинкового шпату  $ZnCO_3$ ; каламіну  $Zn_4(Si_2O_7)(OH)_2 \cdot H_2O$ .

Цинк міститься в рослинних і тваринних організмах.

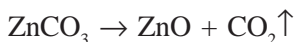
Застосування сполук цинку в медицині базується на тому, що цинк утворює з білками альбумінати. Розчинні альбумінати мають в'язучу і припікаючу дію, а нерозчинні, утворюючи плівку на поверхні рани, сприяють її загоюванню.

Встановлено, що цинк є синергетиком вітамінів, тобто сприяє прояву їх дії.

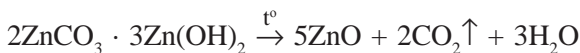
### Цинку оксид (Zinci oxydum\*) (ДФУ) ZnO

#### Добування:

1. Прожарюванням цинкового шпату:



2. Прожарюванням при 250 °С свіжоосадженого основного цинку карбонату, який добувають із цинку сульфату за реакцією:



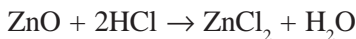
**Властивості.** М'який аморфний порошок білого або злегка жовтувато-білого кольору, вільний від піщаних часток. Практично нероз-

чинний у воді і 96 % спирті. Розчиняється в розведених мінеральних кислотах.

### Ідентифікація:

1. Субстанція жовтіє при сильному нагріванні; жовте забарвлення зникає при охолодженні.

2. Субстанцію розчиняють у кислоті хлористоводневій розведений:

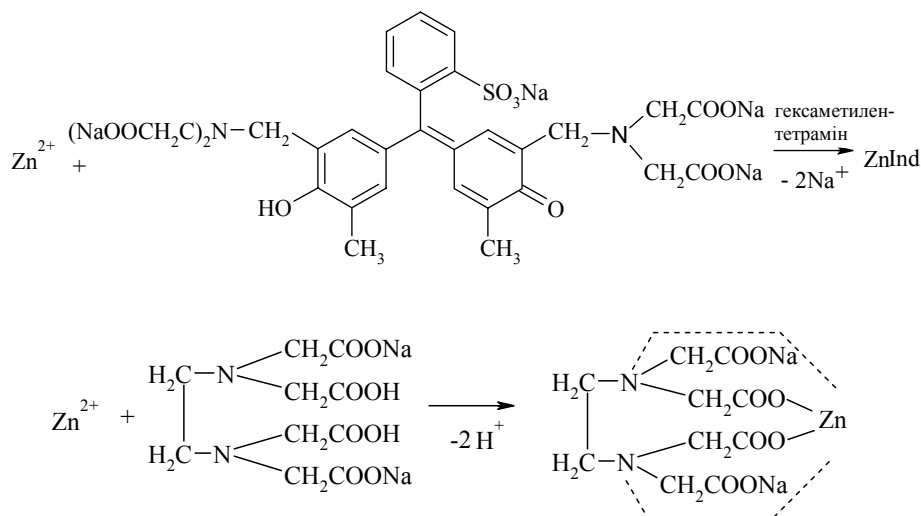


Одержаний розчин розбавляють водою і проводять реакції на **цинк**.

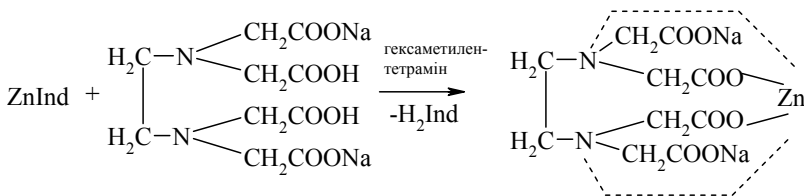
3. Нефармакопейна реакція – при прожарюванні цинку оксиду з кобальту (II) нітратом утворюється характерне зелене забарвлення (зелень Рінмана):



**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтовій розведений у присутності гексаметилентетраміну, індикатор – ксиленоловий оранжевий,  $s = 1$ :



Титрують натрію едетатом до переходу фіолетово-рожевого забарвлення у жовте:



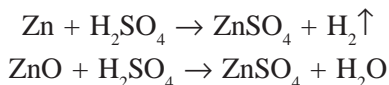
**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст, як в'язучий, підсушуючий та дезінфікуючий засіб при шкірних захворюваннях.

Є відомості, що лікарські засоби цинку ефективні при лікуванні гніздового облісіння у дітей. У цьому випадку призначають цинку оксид внутрішньо по 0,02–0,05 г 2–3 рази на добу (після їжі) та 2 % цинкову мазь зовнішньо.

### Цинку сульфат гептагідрат (Zinci sulfas heptahydricus) (ДФУ) $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

**Добування.** Дією кислоти сульфатної розведеної на металічний цинк або цинку оксид:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Вивітрюються на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті. Водний розчин має кислу реакцію середовища.

**Ідентифікація:** Субстанція дає реакції на цинк і сульфати.

**Кількісне визначення.** Комплексометрія, пряме титрування після розчинення субстанції в кислоті оцтової розведеної у присутності гексаметилентетраміну, індикатор – ксиленоловий оранжевий,  $s = 1$  (див. цинку оксид).

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Антисептичний та в'язучий засіб при кон'юнктивітах (очні краплі 0,1; 0,25; 0,5 %), хронічному катаральному ларингіті, для спринцювань при уретритах та вагінітах (0,1–0,5 %).

У деяких випадках при отруєнні цинку сульфат призначають внутрішньо як блювотне (0,1–0,3 г на прийом).

## Лікарські речовини, які містять ртуть

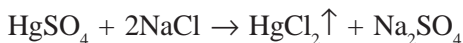
Рідкий метал ртуть та її сполуки відомі з глибокої давнини. Ще за 3000 років до нашої ери її застосовували в Китаї для лікування прокази.

Ртуть відносно мало розповсюджена у природі. Іноді ртуть зустрічається в самородному вигляді, вкраплена в гірські породи. Найбільш поширений у природі мінерал меркурію – кіновар  $\text{HgS}$  яскраво-червоного кольору.

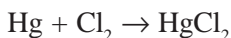
### Ртуті хлорид (сулема) (Меркурію (II) хлорид) (Hydrargyri dichloridum) (ДФУ) $\text{HgCl}_2$

#### Добування:

1. Металічну ртуть розчиняють при нагріванні в кислоті сульфатній у присутності невеликої кількості кислоти нітратної. Розчин випарюють до сухого залишку, залишок меркурію (II) сульфату змішують з натрію хлоридом та невеликою кількістю марганцю пероксиду і знову нагрівають. Меркурію хлорид сублімується, а натрію сульфат залишається:



2. При нагріванні при 335–340 °С суміші парів ртуті та хлору:

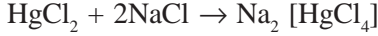


При добуванні сулеми цим способом як домішка утворюється ртуті монохлорид ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ). Для очищення отриманої сулеми від цієї домішки монохлориду її сублімують, а потім кристалізують зі спирту або води, в яких меркурію монохлорид нерозчинний.

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або білі чи безбарвні кристали, або важка кристалічна маса. Розчинний у воді, ефірі і



гліцерині, легкокорозинний у 96 % спирті. Плавиться при нагріванні та випаровується при прожарюванні (випробування проводять під тягою). Водні розчини мають кислу реакцію внаслідок утворення комплексної кислоти  $H[HO \cdot HgCl_2]$ . При додаванні натрію хлориду кисла реакція зникає внаслідок утворення нейтральної солі:



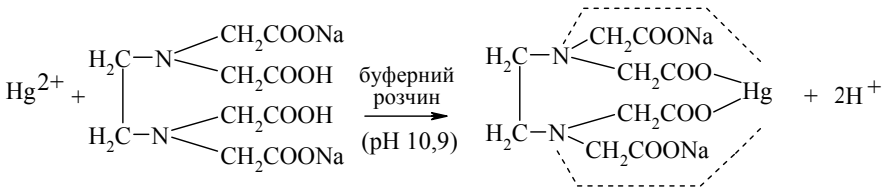
**Ідентифікація:** Субстанція дає реакції на меркурій і хлориди.

**Випробування на чистоту.** Визначають наявність домішки меркурію (I) хлориду за розчинністю в ефірі (розчин не повинен каламутніти).

**Кількісне визначення:**

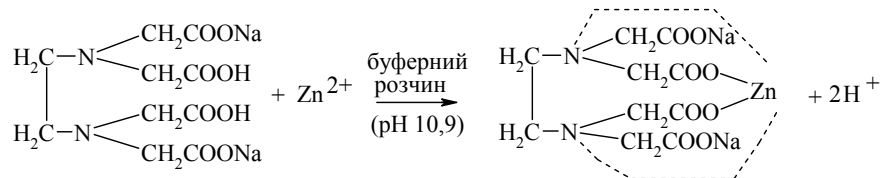
1. Комплексонометрія, титрування за замісником, індикатор – протравний чорний,  $s = 1$ . Перерахунок проводять на суху речовину (ДФУ):

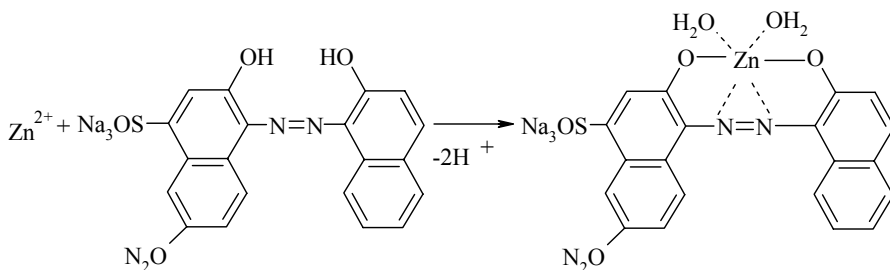
До субстанції додають надлишок розчину натрію едетату в присутності буферного розчину з рН 10,9:



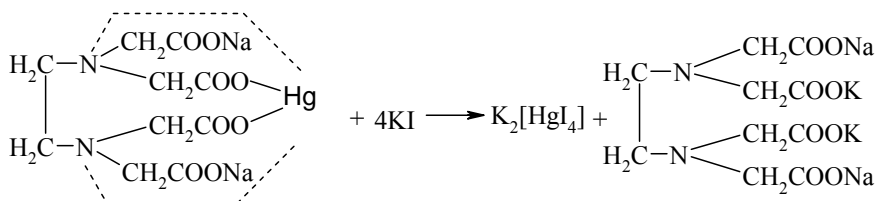
У результаті реакції з натрію едетатом зв'язуються не тільки катіони меркурію, але й можливі домішки інших катіонів.

Надлишок натрію едетату відтитрують розчином цинку сульфату до утворення пурпурного забарвлення:





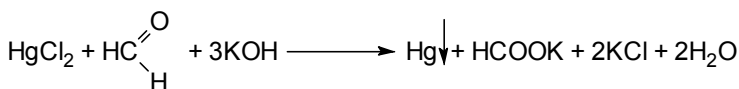
До реакційної суміші додають надлишок калію йодиду:



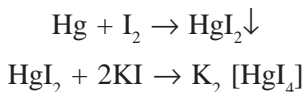
Натрію едетат (у кількості, еквівалентній кількості катіона меркурію), який утворився в результаті реакції з калію йодидом, титрують розчином цинку сульфату у присутності індикаторної суміші протравного чорного.

Для розрахунку кількісного вмісту використовують об'єм цинку сульфату останнього титрування.

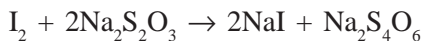
2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ . Лікарський засіб відновлюють формальдегідом у лужному середовищі:



Отриману ртуть окиснюють надлишком розчину йоду в присутності калію йодиду:



Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату:



**Зберігання.** У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб, має високу токсичність. При роботі з ним необхідно бути обережним.

Не слід допускати попадання лікарського засобу та його розчинів на слизові оболонки і шкіру: розчини можуть викликати отруєння.

Застосовують ртутію хлорид у розчинах (1:1000–2:1000) для дезінфекції білизни, одягу, для миття стін, предметів догляду за хворими. Застосовують також при лікуванні захворювань шкіри.

Таблетки та розчини сулеми забарвлюють еозином.

**Ртуті оксид жовтий (Меркурію (II) оксид жовтий)**  
**(Hydrargyri oxydum flavum)**  
**HgO**

**Добування.** Взаємодією розчинів ртутію (II) хлориду та натрію гідроксиду:



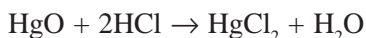
Для одержання лікарського засобу, який не містить сторонніх домішок, розчин ртутію (II) хлориду додають до розчину натрію гідроксиду, а не навпаки, щоб запобігти утворенню основної солі:



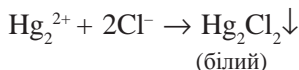
Меркурію (II) оксид залежно від способу добування може бути жовтого або червоного кольору. Колір залежить від ступеня дисперсності отриманого оксиду: дрібнодисперсний ртуті оксид жовтого кольору, крупнодисперсний – червоного. Червоний меркурію (II) оксид у медицині не застосовується.

**Властивості.** Жовтий або оранжево-жовтий, важкий, дрібнодисперсний, аморфний порошок без запаху. На світлі поступово темніє. Практично нерозчинний у воді, спирті, легкокорозинний у розведених хлористоводневій, нітратній та оцтовій кислотах.

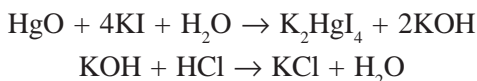
**Ідентифікація:** Після розчинення в кислоті хлористоводневій розведеної субстанція дає реакції на меркурій:



**Випробування на чистоту.** Сполуки ртуті (I) виявляються дією хлористоводневої кислоти:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія за замісником, пряме титрування. Наважку розчиняють у надлишку розчину калію йодиду. Калію гідроксид, який утворюється, відтитровують розчином кислоти хлористоводневої в присутності індикатора – метилового червоного,  $s = 1/2$ :



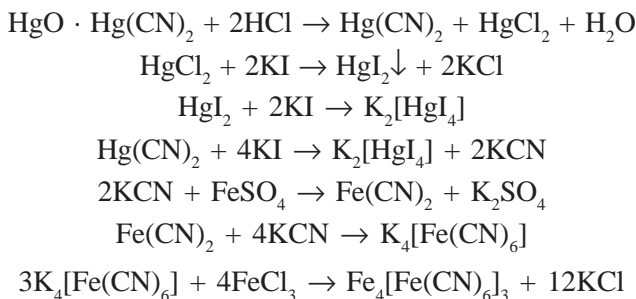
**Зберігання.** З пересторогою. У закупореній тарі з темного скла, оскільки на світлі може утворюватися ртуті (I) оксид, що спричиняє потемніння лікарської речовини.

**Застосування.** Зовнішній антисептичний засіб при шкірних захворюваннях, для приготування очних мазей.

**Ртуті оксиціанід (Ртуті (II) оксиціанід)**  
**(Hydrargyri oxycyanidum)**  
 **$\text{HgO} \cdot \text{Hg}(\text{CN})_2$**

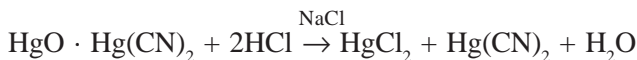
**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий порошок. Важко розчиняється у воді. Водні розчини мають лужну реакцію.

**Ідентифікація:** До розчину речовини при нагріванні додають калію йодид, феруму (II) сульфат, потім феруму (III) хлорид. При підкисленні кислотою хлористоводневою з'являється червоний осад ( $\text{HgI}_2$ ). При додаванні калію йодиду червоний осад зникає, а з'являється синій осад берлінської блакиті:



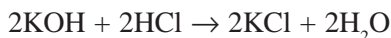
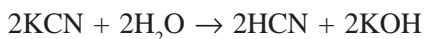
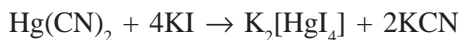


**Кількісне визначення.** Вміст ртуті (II) оксиду визначають методом ацидиметрії, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1/2$ :



Лікарський засіб повинен містити не менш ніж 45,7 % HgO.

До відтитрованої рідини додають калію йодид і ацидиметрією за замісником визначають ртуті (II) ціанід,  $s = 1/2$ :



У лікарському засобі має бути 53,3 %  $\text{Hg}(\text{CN})_2$ .

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла.

**Застосування.** Зовнішній антисептичний засіб.

## **Лікарські речовини – похідні елементів I та VIII груп періодичної системи Д. І. Менделєєва**

Елементи I групи Періодичної системи розділяють на дві підгрупи: головну (підгрупа лужних металів) та побічну (підгрупа купруму). До складу побічної підгрупи входять 3 елементи, подібні до елементів головної підгрупи тим, що в деяких своїх сполуках вони одновалентні. Однак для купруму стійкішими є сполуки зі ступенем окиснення 2+.

Іншою особливістю елементів побічної підгрупи є здатність до комплексоутворення й окислювальні властивості їх солей, причому  $\text{Cu}^{2+}$  частіше відновлюється до  $\text{Cu}^+$ , а  $\text{Ag}^+$  – до металічного срібла.

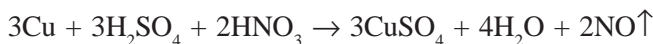
### **Лікарські засоби купруму й аргентуму**

Внаслідок токсичності сполуки елементів побічної підгрупи I групи не так широко використовуються в медицині, як сполуки елементів головної підгрупи.

У медичній практиці застосовують: купрум (II) сульфат пентагідрат, аргентуму нітрат, коларгол, протаргол.

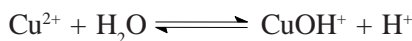
**Міді сульфат пентагідрат (Купрум (II) сульфат пентагідрат)  
(Cupri sulfas pentahydricus) (ДФУ)  
 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$**

**Добування.** Розчиненням чистої міді в кислоті сульфатній концентрованої в присутності кислоти нітратної концентрованої:



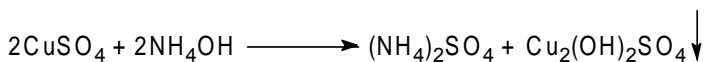
Розчин випарюють (видаляються  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{NO}$ ), залишок розчиняють у воді – з нього викристалізується  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

**Властивості.** Кристалічний порошок синього кольору або прозорі сині кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у метанолі, практично не розчинний у 96 % спирті. Водні розчини мають кислу реакцію середовища внаслідок гідролізу:

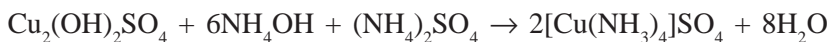


**Ідентифікація:**

1. З розчином амоніаку розведеного утворюється синій осад основної солі:



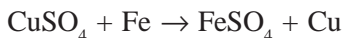
Осад розчиняється у надлишку реактиву з утворенням комплексної солі темно-синього кольору:



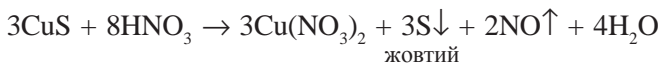
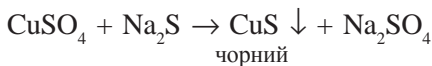
2. Субстанція дає реакцію на сульфати.

3. Нефармакопейні реакції:

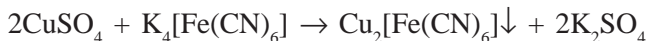
а) водний розчин (1:20) купрум (II) сульфату при зануренні заліза покриває його червоним нальотом металічної міді:



б) Із розчином натрію сульфід утворює чорний осад купрум (II) сульфід, розчинний у кислоті нітратній з виділенням жовтого осаду сірки:

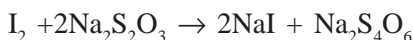
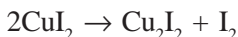
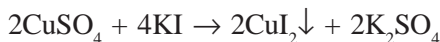


в) при дії на розчин купрум(II) сульфату калію фероціанідом утворюється червоно-коричневий осад, розчинний у розчині амоніаку:



г) характерною реакцією на іони купрум(II) є взаємодія з багатоатомними спиртами, аміно- та гідроксикислотами (гліцерин, кислота глюконова та ін.) з утворенням комплексних сполук інтенсивно-синього кольору.

**Кількісне визначення.** Йодометрія за замісником. До наважки субстанції додають калію йодид у присутності кислоти сульфатної і титрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :

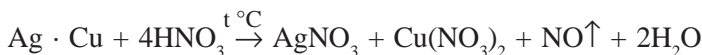


**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Зовнішньо – антисептичний, в'яжучий, припікаючий, внутрішньо – блювотний засіб.

### **Срібла нітрат (Аргентуму нітрат) (Argenti nitras) (ДФУ) $\text{AgNO}_3$**

**Добування.** Розчиненням мідно-срібного сплаву в кислоті нітратній при нагріванні:



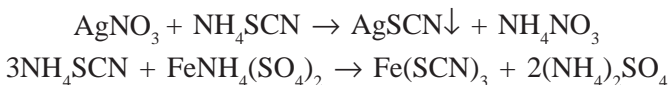
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або прозорі безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

**Ідентифікація:**

Субстанція дає реакції на іони аргентуму і нітрати.

**Випробування на чистоту.** Домішки алюмінію, плюмбуму, купруму і бісмуту визначають за розчинністю субстанції у суміші розчину амоніаку концентрованого і води – розчин має бути прозорим і безбарвним.

**Кількісне визначення.** Тіоціанатометрія, пряме титрування, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1$ :



Титрування проводять у середовищі кислоти нітратної розведеної до червонувато-жовтого забарвлення.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

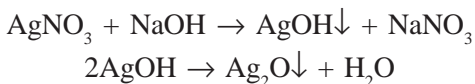
**Застосування.** Антисептичний, припікаючий засіб.

## Колоїдні засоби срібла (коларгол, протаргол)

Вихідними продуктами добування колоїдних лікарських засобів аргентуму є білки (яєчний білок або казеїн) і аргентуму нітрат.

Після обробки білка водяною парою або розчинами кислот чи лугів утворюються лізальбінова та протальбінова кислоти, які мають відновлювальні властивості.

При дії на  $\text{AgNO}_3$  натрію гідроксиду утворюється аргентуму оксид:



Очищений аргентуму оксид  $\text{Ag}_2\text{O}$  змішують з розчином натрію лізальбінату або натрію протальбінату. В результаті окисно-відновної реакції утворюється срібло, яке в колоїдному вигляді зв'язується з білком.

Коларгол містить не менше ніж 70 % срібла.

Протаргол містить 8 % срібла та 92 % натрію лізальбінату або протальбінату.

### Коларгол (Collargolum)

**Властивості.** Зеленкувато- або синювато-чорні пластинки з металічним блиском. Розчинні у воді з утворенням колоїдного розчину.

### **Ідентифікація:**

1. При нагріванні лікарської речовини відбувається обвуглювання, з'являється запах паленого рогу.

2. Залишок після озолення речовини розчиняють у кислоті нітратній і фільтрують. При додаванні до фільтрату кислоти хлористоводневої утворюється білий осад аргентуму хлориду.

3. Бівретова реакція (див. гідроперит).

4. Відмінність від протарголу: золь лікарського засобу (1:50) при додаванні кислоти хлористоводневої розведеної утворює темно-бурий осад сріблोलізальбінової кислоти. При додаванні лугу знов утворюється золь.

**Кількісне визначення.** Лікарський засіб мінералізують у колбі К'ельдаля кислотами сульфатною та нітратною концентрованими, після чого визначення проводять тіоціанатометричним методом (див. аргентуму нітрат). Вміст срібла не менше 70 %.

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** В'яжучий, антисептичний, протизапальний засіб. Застосовують для промивання гнійних ран, сечового міхура при циститах та уретритах, у вигляді очних крапель при гнійних кон'юнктивітах та бленореї.

### **Протаргол (Protargolum)**

**Властивості.** Коричнево-жовтий порошок без запаху, слабо-гіркий та в'яжучий на смак. Легкорозчинний у воді, нерозчинний у 96 % спирті, ефірі. Гігроскопічний.

**Ідентифікація, кількісне визначення, зберігання, застосування.** Аналогічно коларголу.

Срібла у протарголі повинно бути 7,8–8,3 %.

---

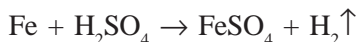
## **Лікарські засоби феруму**

Побічна підгрупа восьмої групи об'єднує тріади *d*-елементів, першою з яких є тріада ферум, кобальт, нікол. Серед них найважливішим з

медичної точки зору є ферум, який відіграє важливу роль у життєдіяльності людини і тварин. Він входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, бере участь у процесах газообміну, стимулює функцію кровотворних органів. У медичній практиці знаходять застосування солі  $\text{Fe}^{2+}$ , зокрема сульфат.

**Заліза сульфат гептагідрат (Феруму (II) сульфат гептагідрат)  
(Ferrosi sulfas heptahydricus) (ДФУ)  
 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$**

**Добування.** Надлишок відновленого заліза розчиняють у 25–30 %-ному розчині кислоти сульфатної при нагріванні до  $80^\circ\text{C}$ :

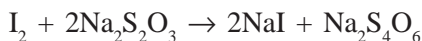
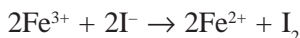


Одержаний розчин випарюють і сушать при  $30^\circ\text{C}$ , оскільки при  $64^\circ\text{C}$  лікарська речовина плавиться у власній кристалізаційній воді.

**Властивості.** Кристалічний порошок світло-зеленого кольору або голубувато-зелені кристали. Вивірюється на повітрі. Легкорозчинний у воді, дуже легко розчинний у киплячій воді, практично не розчинний у 96 %-ному спирті. Феруму сульфат окиснюється на вологому повітрі, забарвлюючись у коричневий колір.

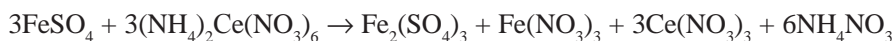
**Ідентифікація:** Субстанція дає реакції на ферум та сульфати.

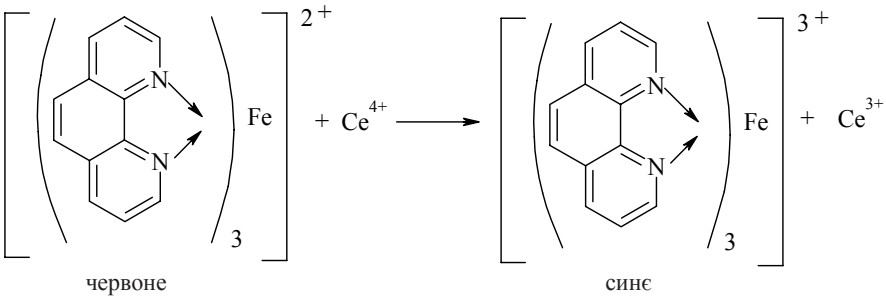
**Випробування на чистоту.** Ферум (III)-іони визначають кількісно методом йодометрії за замісником:



**Кількісне визначення:**

1. Цериметрія, пряме титрування, індикатор – фероїн,  $s = 1$  (ДФУ). Натрію гідрокарбонат розчиняють у суміші кислоти сульфатної і води. Після припинення бурхливого виділення бульбашок до розчину додають субстанцію і титрують розчином амонію церію нітрату до зникнення червоного забарвлення:





2. Перманганатометрія, пряме титрування,  $s = 5$ :



**Зберігання.** У добре закупорених склянках, для попередження вивітрювання й окиснення.

**Застосування.** При залізодефіцитних анеміях.

## Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами (радіофармацевтичні лікарські засоби)

Останнім часом для діагностики та лікування злоякісних новоутворень використовують радіоактивні лікарські засоби. Крім того, радіофармацевтичні лікарські засоби дозволяють діагностувати захворювання серцево-судинної системи, нирок, жовчних шляхів, щитовидної залози і т. ін.

Перевага їх використання полягає в простоті застосування та відносній нешкідливості.

При проникненні в живий організм радіоактивні ізотопи можуть накопичуватися в окремих органах (тканинах) або рівномірно розподілятися по всьому організму. Їх біологічна дія залежить від кількості речовини, типу й енергії випромінювання, періоду напіврозпаду, фізико-хімічних властивостей, шляхів введення або проникнення в організм. Ці властивості є підставою для застосування радіоак-

тивних ізотопів, які мають  $\beta$ - і  $\gamma$ -випромінювання, як діагностичних і лікувальних засобів.

## Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів

---

Особливістю оцінки якості радіоактивних лікарських засобів є застосування поряд з хімічним та фізико-хімічним радіометричного методу аналізу.

**Ідентифікацію** радіонукліда в лікарській речовині вважають підтвердженою, якщо апаратурний спектр його іонізуючого випромінювання ідентичний спектру стандартного зразка того самого радіонукліда, знятого за таких самих умов.

При відсутності стандартних зразків джерел та розчинів з потрібним радіонуклідом для встановлення тотожності радіонукліда слід визначати інтенсивність і конкретні значення енергій окремих ліній спектра іонізуючого випромінювання.

**Вимірювання активності** радіонуклідів проводять за  $\beta$ - або  $\gamma$ -випромінюванням, а також рентгенівським випромінюванням залежно від типу випромінювання даного нукліда.

Визначають радіонуклідну чистоту методом ядерної спектроскопії та радіометрії із застосуванням при необхідності різних методів кількісного хімічного виділення домішок, що значно підвищує ефективність аналізу.

Радіонуклідний аналіз включає три основних етапи:

- 1) виявлення радіонуклідних домішок;
- 2) ідентифікація домішок;
- 3) визначення активності.

Радіонуклідна чистота, як правило, має бути не нижче 99,5 %.

Радіохімічну чистоту найчастіше досліджують методами хроматографії та електрофорезу.

**Термін зберігання** визначається такими чинниками:

- стабільністю хімічного та радіохімічного складу лікарської речовини;
- зменшенням активності лікарського засобу з часом за законом радіоактивного розпаду;



- зростанням відносного вмісту радіонуклідних домішок, які живуть тривалий час і мають періоди напіврозпаду більші, ніж основний радіонуклід.

## Радіофармацевтичні лікарські засоби

---

Представниками цієї групи лікарських засобів є натрію фосфат, мічений фосфором-32, і натрію 2-йодгіпурат, мічений йодом-131, для ін'єкцій.

### **Розчин натрію фосфату, міченого фосфором-32, для ін'єкцій (Solutio Natrii phosphatis phosphoro-32 notati pro injectionibus) $\text{Na}_2\text{H}^{(32}\text{P})\text{O}_4$**

**Властивості.** Безбарвна прозора рідина. Питома активність 2–10 мКи/мл. Відносна активність  $^{32}\text{P}$  у формі ортофосфату – не менше 98 %.

#### **Ідентифікація:**

1. З цирконію нітратом у кислоті нітратній концентрованій утворюється білий пухкий осад.

2. Крива поглинання  $\beta$ -випромінювання лікарської речовини повинна бути ідентичною кривій поглинання  $\beta$ -випромінювання стандартного зразка розчину  $^{32}\text{P}$ .

3. Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 14,2 дня.

Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Питома активність вимірюють лічильником з детектором  $\beta$ -випромінювання.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія (за реакцією з амонію ванадатом та амонію молібдатом). Оптичну густина розчину вимірюють при 410 нм і розраховують вміст фосфору в мг/мл.

**Зберігання.** У спеціальних шафах для радіоактивних речовин. Термін зберігання не більше 2 місяців.

**Застосування.** З лікувальною метою при поліцитемії, мієломній хворобі, хронічному лейкозі, для діагностики злоякісних новоутворень.

**Розчин натрію о-йодгіпурату, міченого йодом-131,  
для ін'єкцій (Solutio Natrii o-iodhippuratis Iodo-131 notati pro  
injectionibus)**

**Властивості.** Прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина. Питома активність не менше 0,1 мКи/мл. Відносна активність натрію о-йодгіпурату не менше 98 %.

**Ідентифікація:** Установлюють спектрофотометрично та за спектром  $\gamma$ -випромінювання.

Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 8 днів.

Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Вимірювання питомої активності проводять за  $\gamma$ - або  $\beta$ -випромінюванням.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У спеціальних шафах для радіоактивних речовин при температурі від +4 до +10 °С. Термін зберігання не більше 20 днів.

**Застосування.** Для дослідження функціональної діяльності нирок.

*Частина*

# **III**

---

---

## **ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

## Класифікація лікарських речовин органічної природи

Органічні лікарські засоби поділяються на:

*Аліфатичні* – алкани та їх галогенопохідні; спирти; альдегіди; карбонові кислоти, гідрокси- та амінокислоти; етери та естери.

*Аліциклічні* – терпеноїди; похідні циклопропану, адамантану.

*Ароматичні* – феноли; ароматичні аміни та їх ацильні похідні; гідрокси- та амінокислоти ароматичного ряду; похідні ароматичних сульфокислот.

*Гетероциклічні* – класифікують за характером гетероциклу, що входить до складу молекули.

*Біологічно активні природні сполуки* – алкалоїди; вуглеводи та глікозиди; гормони; вітаміни; антибіотики.

---

---

### Аліфатичні та аліциклічні сполуки

---

---

#### **Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів і спиртів аліфатичного ряду**

---

#### **Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів аліфатичного ряду**

---

При заміщенні в молекулах вуглеводнів одного або декількох атомів водню на галоген утворюються галогенопохідні. Загальним в аналізі всіх сполук цього ряду є виявлення в них галогену. Найпростіше це зробити, використовуючи пробу Бейльштейна. Щоб довести наявність галогену звичайними аналітичними реакціями, необхідно перевести його в іонний стан. Для цього здійснюють мінералізацію, яка призводить до утворення простих неорганічних речовин.

Фізіологічна дія більшості галогенопохідних, які застосовуються у медичній практиці (окрім йодоформу), зумовлена здатністю розчинятися в жирах, викликаючи фізичні та колоїдні зміни в ліпоїдах нервових тканин і проявляти анестезуючий та наркотичний ефект.

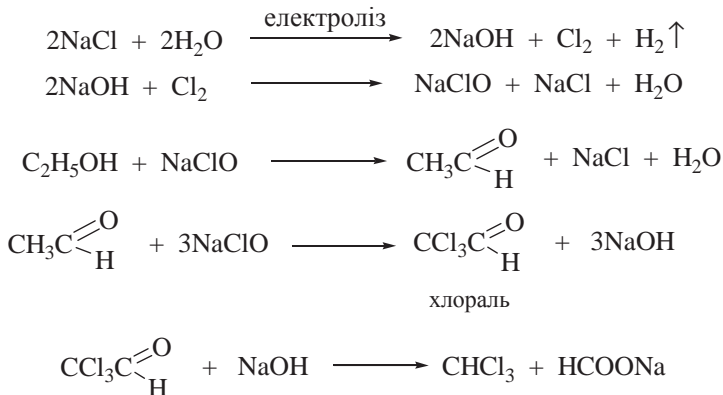
Окремими представниками галогенопохідних є хлороформ, йодоформ, етилхлорид (хлоретил) і фторотан.

### Хлороформ (Chloroformium)

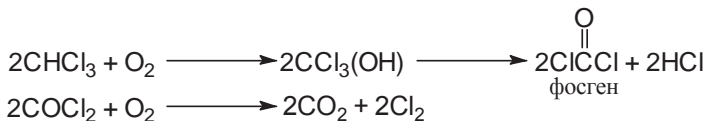


Трихлорметан

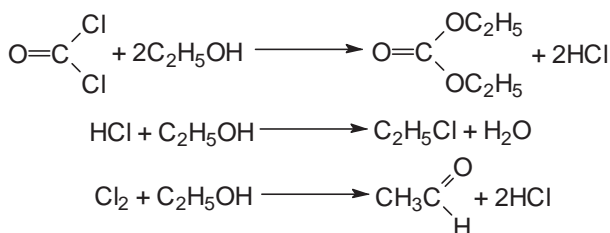
**Добування.** Електролізом натрію хлориду в присутності спирту або ацетону:



**Властивості.** Безбарвна, прозора, важка, рухлива, летка рідина з характерним запахом і солодким пекучим смаком. Пари хлороформу не займаються. Малорозчинний у воді, змішується у всіх співвідношеннях з безводним спиртом, ефіром, бензином і багатьма ефірними і жирними оліями, не змішується з гліцирином. При зберіганні може окиснюватися:

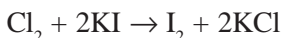


Для перетворення токсичних продуктів реакції окиснення в нетоксичні до хлороформу додають спирт етиловий (0,6–1 %):

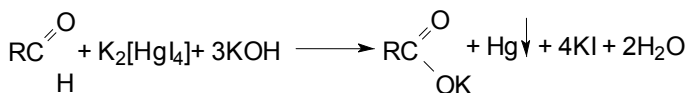


**Ідентифікація:** За фізичними константами – температурою кипіння та густиною.

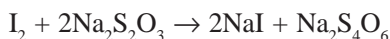
**Випробування на чистоту.** *Вільний хлор.* Водний екстракт не повинен забарвлюватися в синій колір від додавання розчинів калію йодиду та крохмалю:



*Альдегіди.* При збовтуванні хлороформу з водою та лужним розчином калію тетраїодмеркурату обидва шари мають залишатися безбарвними і прозорими:



Вміст *етилового спирту* кількісно визначають окисненням його калію дихроматом, надлишок якого встановлюють йодометрично, індикатор – крохмаль,  $s = 3/2$ :



**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

**Застосування.** Зовнішньо для розтирань при невралгіях, міозитах. Іноді призначають перорально при блювоті, гикавці, гастралгіях. Для лабораторних робіт і як консервант.

## Йодоформ (Iodoformium)



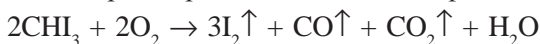
Трийодметан

**Добування.** Йодоформ отримують електролізом розчину калію йодиду в присутності натрію карбонату та етилового спирту (див. [Хлороформ](#)) або реакцією:

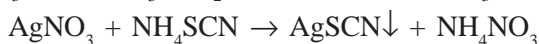
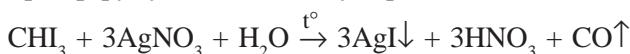


**Властивості.** Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий уже при кімнатній температурі, переганяється з водяною парою. Розчини лікарського засобу швидко розкладаються під дією світла і повітря з виділенням йоду.

**Ідентифікація:** При нагріванні виділяються фіолетові пари йоду:



**Кількісне визначення.** Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда. Спиртоводний розчин йодоформу нагрівають з титрованим розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної. Надлишок аргентуму нітрату відтитровують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1/3$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка захищає від дії світла, у прохолодному місці.

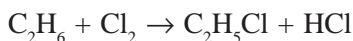
**Застосування.** Антисептичний засіб. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст для лікування ран, виразок та ін.

## Етилхлорид (AethylIIi chloridum)



Хлоретан

**Добування:** 1. Хлоруванням етану:

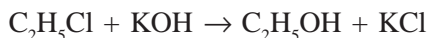


2. Гідрохлоруванням етилену:



**Властивості.** Безбарвна, дуже легка рідина. Легко займається, горить зеленим полум'ям. Температура кипіння 12,5 °С.

**Ідентифікація:** Після нагрівання з калію гідроксидом проводять реакції на спирт етиловий та хлориди:



Доброякісність підтверджують за допомогою фізичних констант – температури кипіння та густини.

**Випробування на чистоту.** Специфічну домішку етилового спирту визначають за реакцією утворення йодоформу (див. вище).

**Зберігання.** У ампулах або склянках зі спеціальним затвором, у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Для нетривалого загального наркозу або місцевого знеболювання внаслідок охолодження тканин.

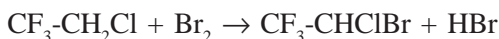
### Фторотан (Phthorotanium)

**Halothane\***

**CF<sub>3</sub>-CHClBr**

1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-брометан

**Добування.** Бромуванням 1,1,1-трифтор-2-хлоретану:



**Властивості.** Прозора, безбарвна, важка, легколетка рідина із запахом, що нагадує хлороформ, солодка і пекуча на смак, не займається.

Містить 0,01 % тимолу, що додається як стабілізатор.

Малорозчинний у воді, змішується з безводним спиртом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, ефірними та жирними оліями.

**Ідентифікація:**

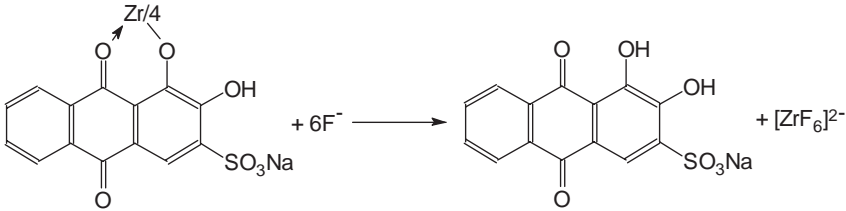
1. За фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення).





Маючи велику густину (1,865–1,870), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні кислоти сульфатної концентрованої знаходиться в нижньому шарі.

2. Для визначення флюору лікарський засіб сплавляють з металічним натрієм. Фторид-іони відкривають сумішшю цирконію нітрату та алізаринового червоного – червоний колір розчину переходить у ясно-жовтий:



3. ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка.

Вміст тимоли визначають колориметрично за реакцією з титану (IV) оксидом, порівнюючи зі стандартним розчином.

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Після закінчення кожних 6 місяців зберігання лікарський засіб піддають повторній перевірці.

**Застосування.** Засіб для інгаляційного наркозу. Може використовуватися з киснем і ефіром. Не вибухонебезпечний.

## Лікарські речовини з групи спиртів аліфатичного ряду

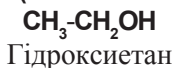
Спирти – це органічні сполуки, в молекулах яких один або декілька алкільних атомів гідрогену заміщені гідроксильними групами. Залежно від кількості гідроксильних груп спирти бувають одно-, дво-, триатомними і т.д. Залежно від характеру радикала, з яким пов'язана ОН-група, розрізняють первинні, вторинні і третинні спирти.

У хімічному відношенні спирти досить інертні. Вони характеризуються слабкокислими властивостями, схильні до окиснення і вступають у реакції заміщення, наприклад, естерифікації.

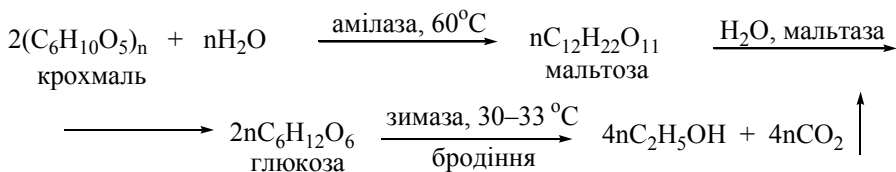
Основним у спектрі фармакологічної дії нижчих спиртів є вплив на центральну нервову систему. Високомолекулярні спирти (більше 16 атомів карбону) практично не виявляють впливу на організм.

Найпростішими представниками спиртів, які застосовують у медичній практиці, є спирт етиловий та гліцерин.

**Етанол (96 %) (Ethanolum 96 per centum) (ДФУ)**  
**Етанол безводний (Ethanolum anhydricum) (ДФУ)**



**Добування.** Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини:



У процесі отримання побічними продуктами можуть бути кислота пірвовиноградна, ацетальдегід, гліцерин, сивушні масла. Для очищення від домішок етиловий спирт переганяють.

**Властивості.** Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою, метиленхлоридом, ефіром, хлороформом, ацетоном і гліцерином. Горить блідо-голубим бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С.

**Ідентифікація:** За допомогою фізичних констант (температури кипіння, відносної густини), методом ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій:

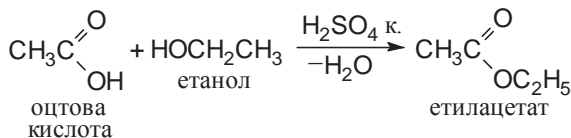
1. При окисненні етанолу калію перманганатом у присутності кислоти сульфатної розведеної утворюється ацетальдегід, який має характерний запах. Якщо пробірку з реакційною сумішшю накрити фільтрувальним папером, змоченим розчином натрію нітропрусиду і піперазину гідрату, на папері з'являється інтенсивне блакитне забарвлення (реакція на ацетальдегід).

2. Йодоформна проба:



Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

3. Нефармакопейна реакція – утворення етилацетату (характерний запах):



**Випробування на чистоту.** Вміст летких домішок визначають методом газової хроматографії.

**Кількісне визначення.** ДФУ не передбачає кількісного визначення. При необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи:

1. Встановлення відносної густини і визначення концентрації спирту за допомогою алкоголетричних таблиць.

2. Хімічний метод – дихроматометрія (див. визначення спирту в хлороформі).

3. У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відносною густиною або температурними межами перегонки.

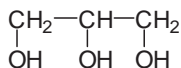
**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептичний і подразнюючий засіб, для розтирань і компресів, а також для виготовлення настоянок, екстрактів та розчинів.

Застосовується у вигляді 96 %, 90 %, 70 % і 40 % водних розчинів.

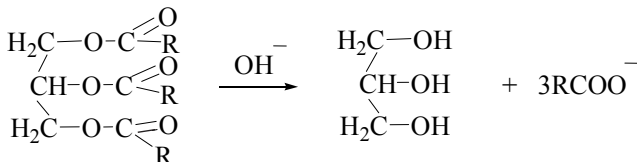
### Гліцерин (Glycerolum) (ДФУ)

#### Гліцерин (85 %) (Glycerolum 85 per centum) (ДФУ)



Пропан-1,2,3-тріол

**Добування.** Омиленням жирів:



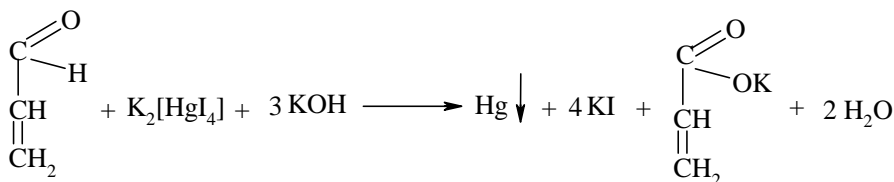
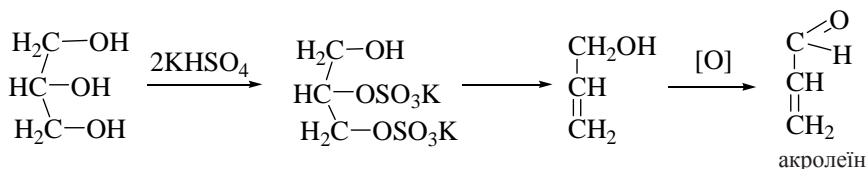
**Властивості.** Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Змішується з

водою і 96 %-ним спиртом у будь-яких співвідношеннях. Малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, жирних і ефірних оліях.

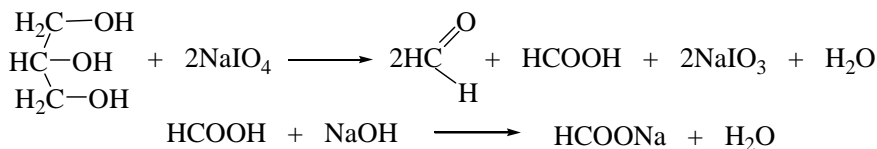
**Ідентифікація:** За допомогою фізико-хімічних методів (рефрактометрія, ІЧ-спектроскопія) та за результатами хімічних реакцій:

1. Субстанцію змішують з кислотою нітратною і нашаровують розчин калію дихромату; на межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце.

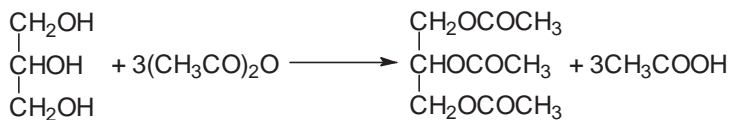
2. Утворення акролеїну (характерний неприємний запах), який визначають за почорнінням фільтрувального паперу, змоченого розчином калію тетраїодомеркурату лужним:



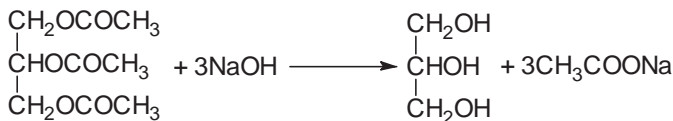
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія після окиснення субстанції натрію періодатом, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$  (ДФУ):



2. Зворотна алкаліметрія після ацетилювання:

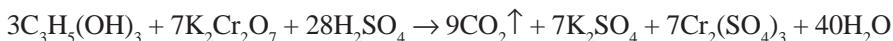


Надлишок оцтового ангідриду гідролізують, оцтову кислоту нейтралізують натрію гідроксидом за фенолфталеїном, після чого кип'ятять з певною кількістю титрованого розчину натрію гідроксиду:

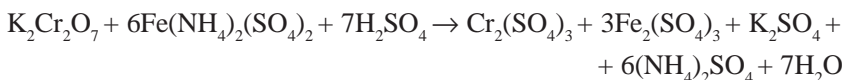


Надлишок натрію гідроксиду, який не прореагував, відтитровують кислотою хлористоводневою до знебарвлення фенолфталеїну,  $s = 1/3$ .

3. Дихроматометрія, зворотне титрування, індикатор – фенолантрапілова кислота,  $s = 3/7$ :



Надлишок калію дихромату відтитровують розчином феруму (II) амонію сульфату (сіллю Мора):



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі.

**Застосування.** Основа для мазей і розчинів. Безводний гліцерин може викликати опіки.

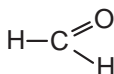
## Лікарські речовини – похідні альдегідів і карбонових кислот аліфатичного ряду

### Лікарські речовини – похідні альдегідів аліфатичного ряду

Альдегіди – це клас сполук, які містять альдегідну групу. Мають високу реакційну здатність. Для них характерні реакції окиснення, відновлення, приєднання, заміщення полімеризації.

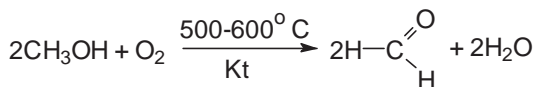
До лікарських засобів цієї групи належать формальдегіду розчин, гексаметилентетрамін, хлоралгідрат.

#### **Формальдегіду розчин (35 %)** **Formaldehydi solutio (35 per centum) (ДФУ)**

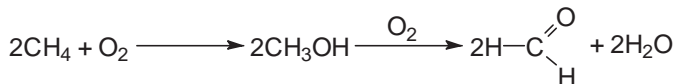


## Добування:

1. Окисненням метанолу:



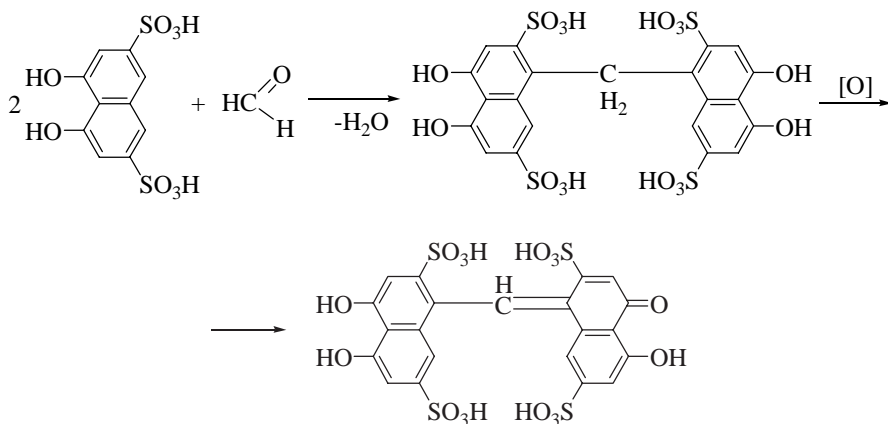
2. Окисненням метану за методом Медведєва:



**Властивості.** Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96 % спиртом. При зберіганні може каламутніти, за рахунок полімеризації з утворенням параформу. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор – метиловий спирт (до 15 %).

## Ідентифікація:

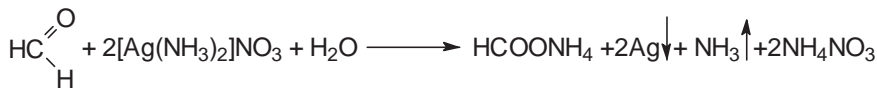
1. При взаємодії із натрієвою сіллю кислоти хромотропової у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення:



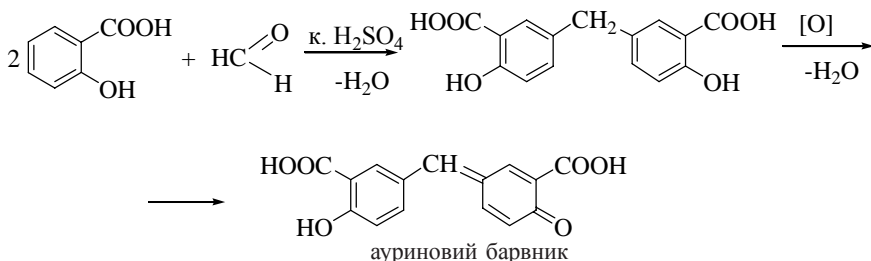
ауриновий барвник фіолетово-червоного кольору

2. З фенілгідразину гідрохлоридом і розчином калію феріціаніду утворюється інтенсивно-червоне забарвлення.

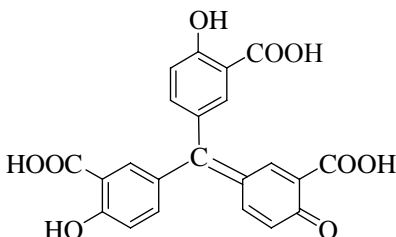
3. Реакція “срібного дзеркала”:



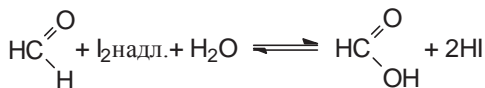
4. Нефармакопейна реакція – реакція з саліциловою кислотою у присутності кислоти сульфатної концентрованої – з’являється червоне забарвлення:



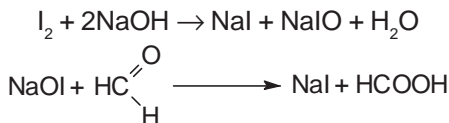
Деякі автори наводять таку структуру ауринового барвника:



**Кількісне визначення.** Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$  (ДФУ):



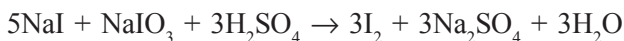
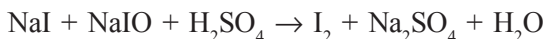
Кислота йодидна, яка утворюється в результаті реакції, може відновлювати кислоту мурашину до формальдегіду, тому окиснення формальдегіду розчином йоду проводять у лужному середовищі:



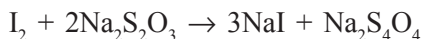
Паралельно може відбуватися реакція дисиропорціонування:



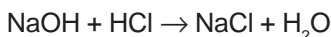
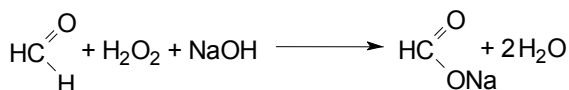
Після завершення реакції окиснення до реакційної суміші додають кислоту сульфатну:



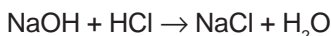
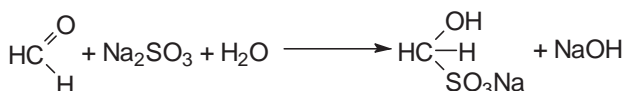
Надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом:



2. Зворотна алкаліметрія після окиснення субстанції гідрогену пероксидом у лужному середовищі, індикатор – фенолфталеїн. Надлишок натрію гідроксиду відтитрують кислотою хлористоводневою до знебарвлення,  $s = 1$ :



3. Ацидиметрія, пряме титрування за замісником після взаємодії з натрію сульфідом,  $s = 1$ :



Метод прийнятий АНД для кількісного визначення формальдегіду в препараті “Формідрон”.

4. Рефрактометрія (для розведених водних розчинів).

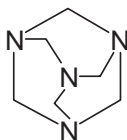
**Зберігання.** У добре закупорених склянках, в захищеному від світла місці, при температурі від 15 до 25 °С.

**Застосування.** Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння.

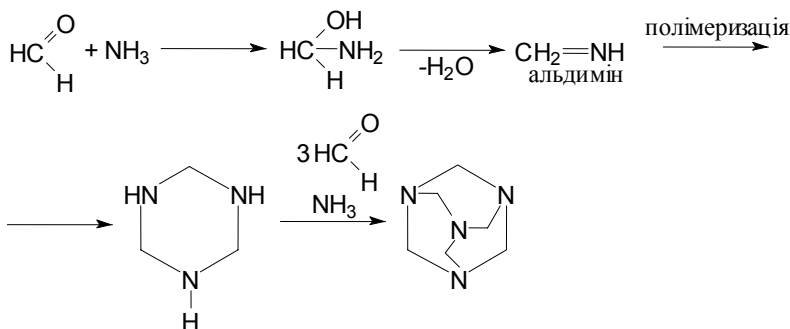
*Є протоплазматичною отрутою!*



**Гексаметилентетрамін (Hexamethylenetetraminum)**  
**Уротропін (Urotropinum)**  
**Methenaminum\***



**Добування.** Взаємодією розчину формальдегіду з амоніаком:



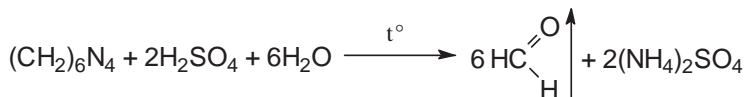
Сумарно:



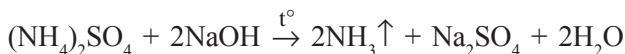
**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні сублимується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

**Ідентифікація:**

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

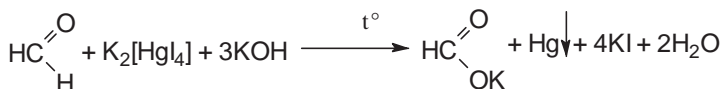
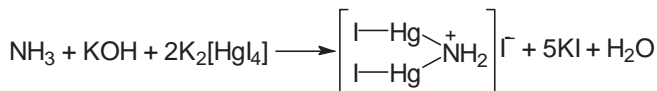


При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:



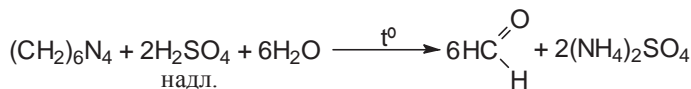
### Випробування на чистоту.

Параформ і солі амонію визначають нагріванням з розчином калію тетраїодомеркурату лужним (реактивом Несслера) – не повинні з'являтися жовте забарвлення або каламуть:



### Кількісне визначення.

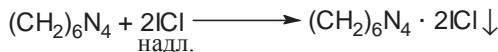
1. Зворотна ацидиметрія-основне зворотне титрування, індикатор – метиловий червоний,  $s = 1/2$ :



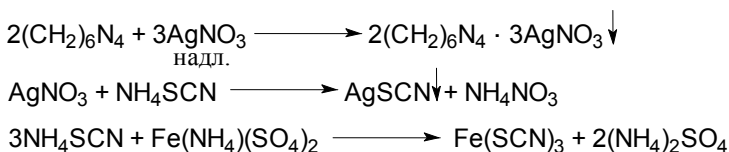
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний – метиловий оранжевий і метиленовий синій,  $s = 1$ :



3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :



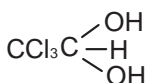
4. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 2/3$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

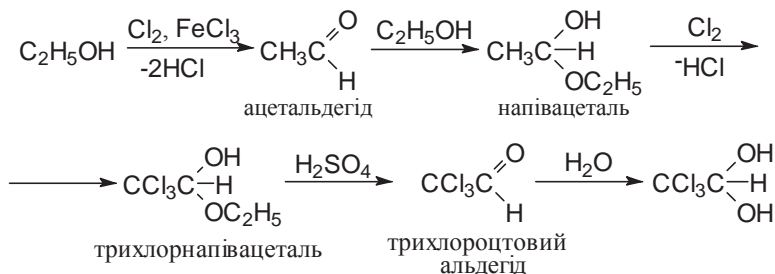
**Застосування.** Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

### Хлоралгідрат (Chloralum hydratum)

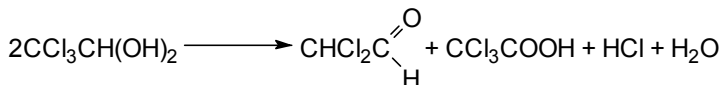


1,1-Дигідрокси-2,2,2-трихлоретан

**Добування.** Електрохімічним окисненням етилового спирту в присутності натрію або калію хлоридів:



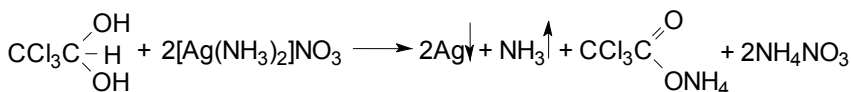
**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок з характерним різким запахом і ледь гіркуватим своєрідним смаком. Гігроскопічний при підвищеній вологості; на повітрі повільно випаровується. Дуже легко розчинний у воді, спирті та ефірі. Від дії світла повільно розкладається:



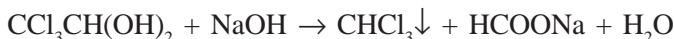
Відсутність продуктів розкладання контролюють перевіркою кислотності.

### Ідентифікація:

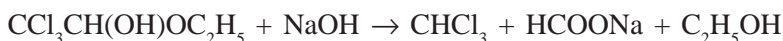
1. Реакція “срібного дзеркала”:



2. Утворення хлороформу при взаємодії з натрію гідроксидом:

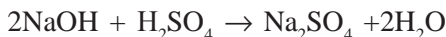
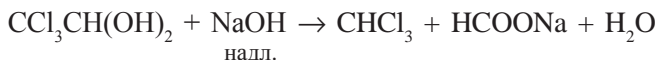


**Випробування на чистоту.** *Хлоралкоголят* (трихлорнапівацеталь) – проміжний продукт отримання – визначають за реакцією утворення йодоформу після гідролізу:

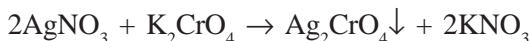
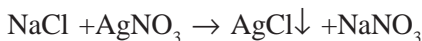


### Кількісне визначення:

1. Кислотно-основне зворотне титрування,  $s = 1$ . До наважки субстанції додають розчин натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти сульфатної:

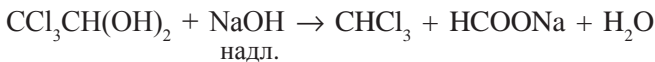


Хлороформ може також прореагувати з розчином натрію гідроксиду з утворенням натрію хлориду, який визначають аргентометрично за методом Мора:

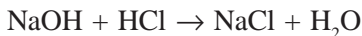


Об'єм титранту знаходять за різницею об'ємів  $[(V_{\text{NaOH}} \cdot E_{\text{NaOH}} - V_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot E_{\text{H}_2\text{SO}_4}) - V_{\text{AgNO}_3} \cdot E_{\text{AgNO}_3}]$ .

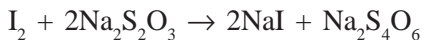
2. Алкаліметрія, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1$ :



надл.



3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла, у прохолодному місці.

**Застосування.** Заспокійливий, снодійний та анальгезуючий засіб; у великих дозах, близьких до токсичних, має наркотичні властивості. Використовується при психічних захворюваннях і для усунення судом.

## Лікарські речовини – похідні карбонових кислот аліфатичного ряду

Карбонові кислоти характеризуються наявністю в їх молекулах карбоксильної групи. До загальних властивостей сполук цього класу належать: здатність реагувати з лугами, утворювати осадки з солями важких металів, вступати в реакції естерифікації зі спиртами та ін.

У вільному стані аліфатичні карбонові кислоти в лікарській практиці, як правило, не використовуються через подразнюючу дію. У більшості випадків у медицині застосовуються їх солі: калію ацетат, кальцію лактат і глюконат, натрію цитрат та ін.

### Калію ацетат (Kalii acetat) (ДФУ)



**Добування.** Нейтралізацією кислоти оцтової калію карбонатом:

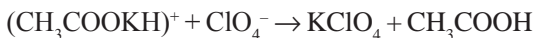
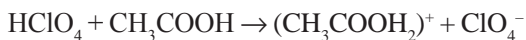
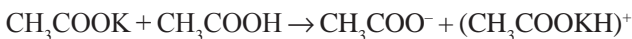


**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. За рахунок гігроскопічності розпливається на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у 96 % спирті.

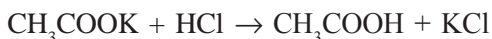
**Ідентифікація:** Субстанція дає реакції на іони калію і ацетати.

### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – нафтолбен-зеїн. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1$ :



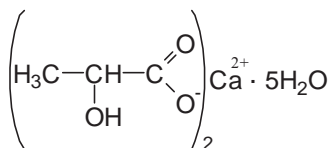
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – тропеолін-00 (інтервал переходу 1,3–3,2),  $s = 1$ :



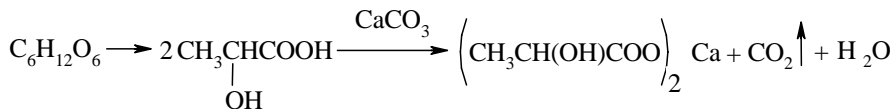
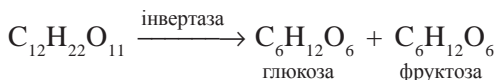
**Зберігання.** У закупореній тарі, яка захищає від дії вологи.

**Застосування.** Джерело іонів калію (при гіпокаліємії). Діуретичний засіб при набряках, пов'язаних з порушенням кровообігу.

### Кальцію лактат пентагідрат (Calcii lactas pentahydricus) (ДФУ)



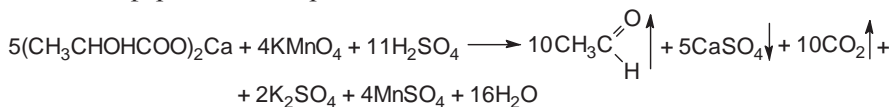
**Добування.** Молочнокисле бродіння цукру в присутності кальцію карбонату:



**Властивості.** Кристалічний або гранульований порошок білого або майже білого кольору. Злегка вивітрюється. Розчинний у воді, легко-розчинний у киплячій воді, дуже мало розчинний у 96 % спирті.

### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на іони **кальцію** і **лактати**.
2. Нефармакопейна реакція на лактати:



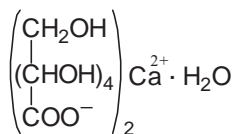
Розчин калію перманганату знебарвлюється, утворюється оцтовий альдегід з характерним фруктовим запахом.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування у присутності розчину натрію гідроксиду, індикатор – кислота калькон-карбонова (див. **кальцію хлорид**),  $s = 1$ .

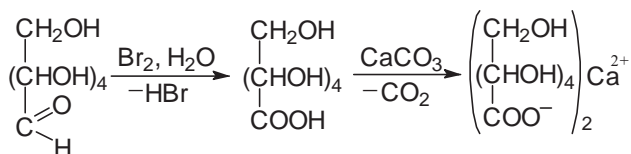
**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Джерело іонів кальцію. Антиалергічний засіб, антидот при отруєнні солями важких металів.

### Кальцію глюконат (Calcii gluconas) (ДФУ)



**Добування.** Електрохімічне окиснення глюкози в присутності крейди та бром:



**Властивості.** Кристалічний або гранульований порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легкокорозчинний у киплячій воді.

### Ідентифікація:

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. Субстанція дає реакції на іони **кальцію**.
3. Нефармакопейна реакція – з розчином феруму (III) хлориду утворює ясно-зелене забарвлення (реакція на глюконат-іони).

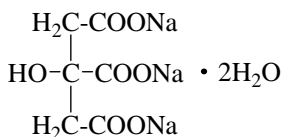
**Випробування на чистоту.** Сахарозу і відновлюючі цукри виявляють за допомогою розчину мідно-тартратного реактиву. Не повинен утворюватися червоний осад.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія (аналогічно кальцію хлориду);  $s = 1$ .

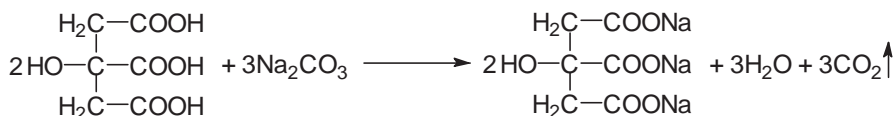
**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** За фармакологічними властивостями є аналогом кальцію хлориду (антиалергічний і кровоспинний засіб). Може використовуватися для ін'єкцій.

### Натрію цитрат (Natrii citras) (ДФУ)



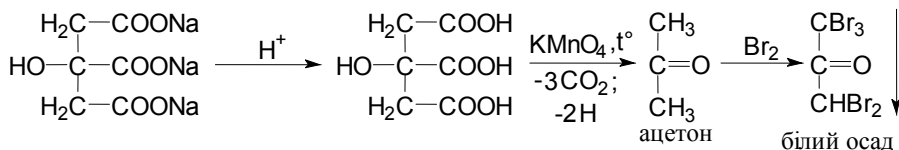
**Добування.** Взаємодією цитринової кислоти з натрію карбонатом:



**Властивості.** Кристалічний порошок або гранульовані кристали білого кольору, злегка розпливаються у вологому повітрі. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

#### Ідентифікація:

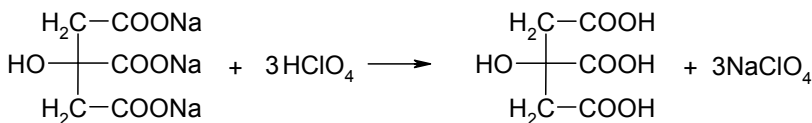
1. Субстанція дає реакції на іони натрію і цитрати.
2. Нефармакопейна реакція – утворення пентабромацетону:



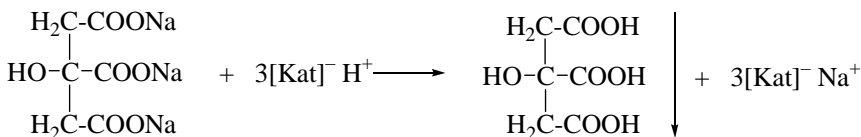
#### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн,  $s = 1/3$ :

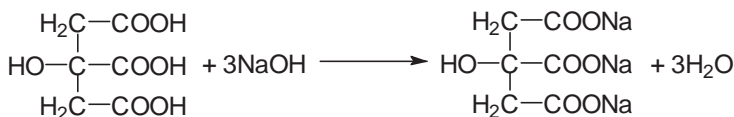




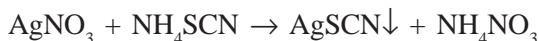
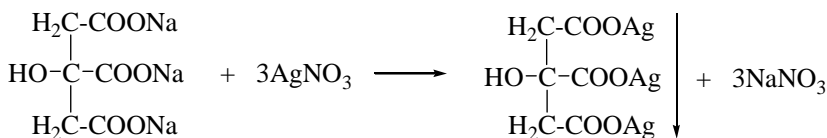
2. Іонообмінна хроматографія:



Цитринову кислоту, яка утворилася, нейтралізують натрію гідроксидом, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1/3$ :



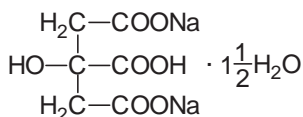
3. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда;  $s = 1/3$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Консервант донорської крові (запобігає зсіданню і створює лужний резерв крові).

### Натрію гідроцитрат (Natrii hydrocitratis pro injectionibus)

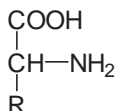


Аналізують і застосовують аналогічно натрію цитрату.

## Лікарські речовини – похідні амінокислот аліфатичного ряду

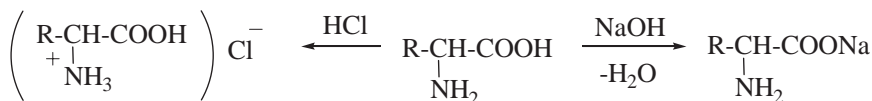
Амінокислоти – похідні карбонових кислот, що містять у молекулі одну або декілька аміногруп. Залежно від взаємного розташування карбоксильної та аміногруп амінокислоти класифікують на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - та ін.  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -амінокислоти відрізняються між собою за хімічними властивостями:

$\alpha$ -Амінокислоти є структурними елементами білків і широко розповсюджені в природі. З білкових гідролізатів отримано понад 20  $\alpha$ -амінокислот загальної формули:



$\alpha$ -Амінокислоти (крім найпростішого гліцину  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ) мають асиметричний атом карбону і існують в оптично активних формах.

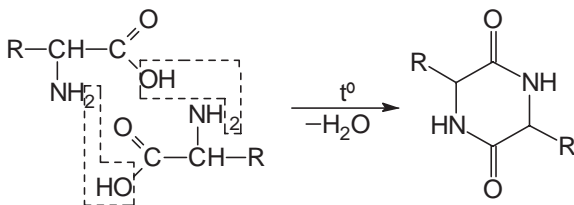
Аліфатичні амінокислоти частіше розчинні у воді і нерозчинні в органічних розчинниках. Усі амінокислоти мають амфотерний характер через наявність кислотної ( $-\text{COOH}$ ) і основної ( $-\text{NH}_2$ ) груп, тому утворюють солі як з кислотами, так і з лугами:



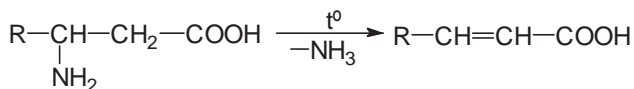
Як амфотерні електроліти, вони існують у вигляді біполярних іонів (внутрішні солі), як у водних розчинах, так і у твердому стані.

### При нагріванні:

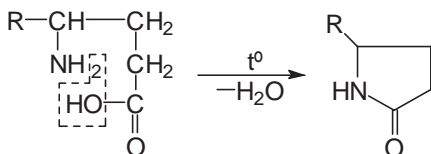
$\alpha$ -амінокислоти – утворюють 2,5-дикетопіперазини внаслідок міжмолекулярної конденсації:



β-амінокислоти, втрачаючи молекулу амоніаку, перетворюються в ненасичені кислоти:

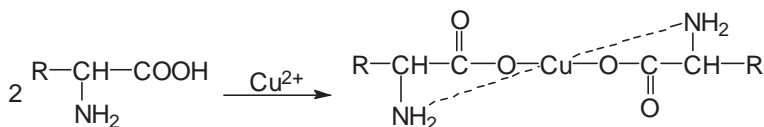


γ-амінокислоти – утворюють лактами внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації:



### При взаємодії з купрум сульфатом:

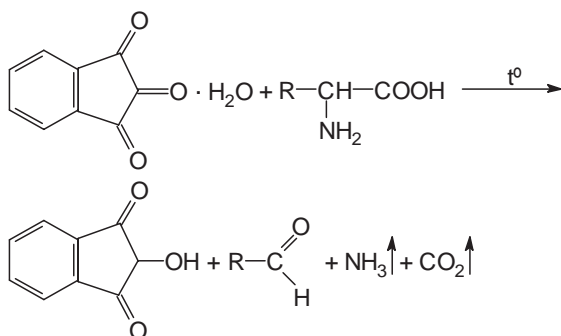
α-амінокислоти утворюють дуже стійкі комплексні солі темно-синього кольору:

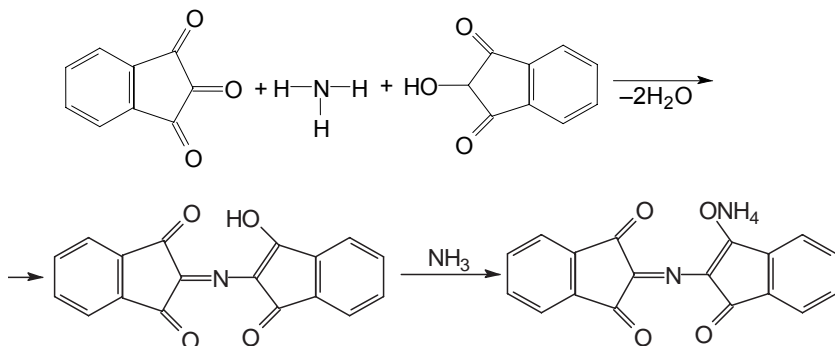


β-амінокислоти з солями купруму утворюють забарвлені комплекси, але вони дуже нестійкі;

γ-амінокислоти в реакцію з купруму (II) сульфатом не вступають.

**Ідентифікація:** Всі амінокислоти утворюють синьо-фіолетове забарвлення при нагріванні з нінгідрином:



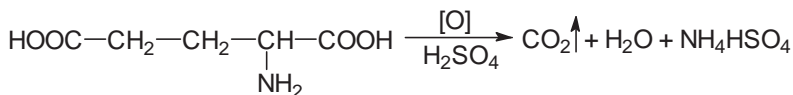


амонійна сіль дикетогідринденкетогідринаміну  
(в снольній формі); синьо-фіолетового забарвлення

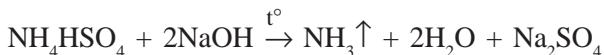
### Кількісне визначення:

1. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною (ДФУ).

Метод включає дві стадії: мінералізацію органічної речовини (кип'ятіння в спеціальному приладі в присутності  $K_2SO_4$ ,  $CuSO_4$ , конц.  $H_2SO_4$  і селену) і кислотно-основне титрування:



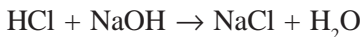
Потім додають концентрований розчин  $NaOH$ :



Амоніак, що виділяється, відганяють у колбу-приймач, що містить 0,01  $M$  розчин кислоти хлористоводневої:



Надлишок кислоти хлористоводневої титрують 0,01  $M$  розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор змішаний розчин метилового червоного:



Випробування повторюють, використовуючи замість випробовуваної речовини глюкозу (контрольний дослід).

Вміст нітрогену розраховують за формулою:

$$\text{вміст нітрогену} = \frac{0,01401 \cdot (n_2 - n_1)}{m_n} \%$$

де:  $n_1$  – об'єм 0,01 М NaOH в основному досліді, мл;

$n_2$  – об'єм 0,01 М NaOH у контрольному досліді, мл;

$m_n$  – маса наважки випробовуваної речовини, г.

2. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування).

Титрування амінокислот лугом ускладнене, оскільки вони існують у вигляді внутрішніх солей, тому до розчину амінокислоти додають нейтралізований за фенолфталеїном формалін. При цьому утворюється N-метиленова похідна, а звільнена карбоксильна група може бути відтитрована натрію гідроксидом:

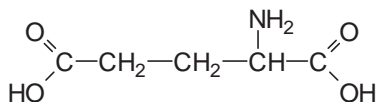


3. Кислотно-основне титрування в неводному і водному середовищах та змішаних розчинниках (спирт-вода, ацетон-вода).

4. Редокс-методи для сульфуровмісних амінокислот (йодометрія, йодохлорометрія тощо).

**Застосування** амінокислот у медичній практиці ґрунтується на їх здатності брати участь у нітрогенному обміні, у синтезі необхідних для нормального функціонування організму білків, пептидів, ферментів, гормонів, в утворенні кінцевих продуктів нітрогенного обміну (амоніаку, сечовини) та інших життєво важливих процесах.

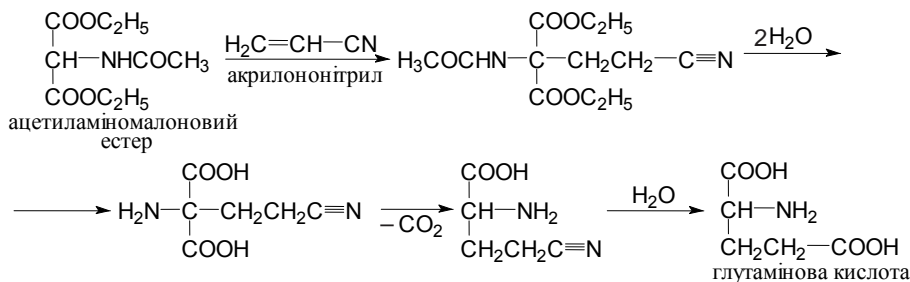
### Кислота глутамінова (Acidum glutamicum) (ДФУ)



(S)-2-амінопентан-1,5-дикарбонова кислота

Глутамінова кислота входить до складу ряду білкових речовин: міозину, казеїну,  $\alpha$ -лактоглобуліну та ін., у великій кількості міститься в білках мозку, злаках.

**Добування.** Кислоту глутамінову одержують гідролізом білкових речовин або синтетично. Вихідними речовинами для синтезу є акрилонітрил та ацетиламіномалоновий естер:

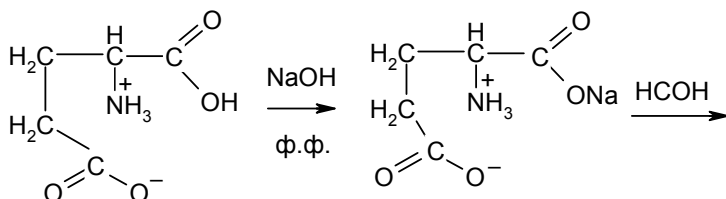


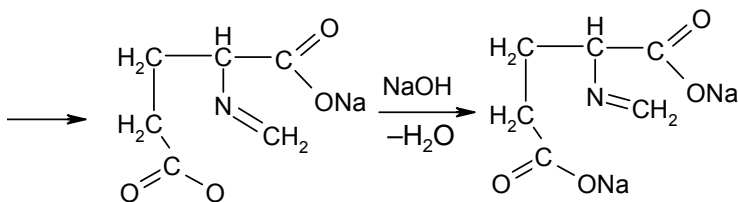
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично нерозчинний в кислоті оцтовій, ацетоні, 96 % спирті і ефірі.

### Ідентифікація:

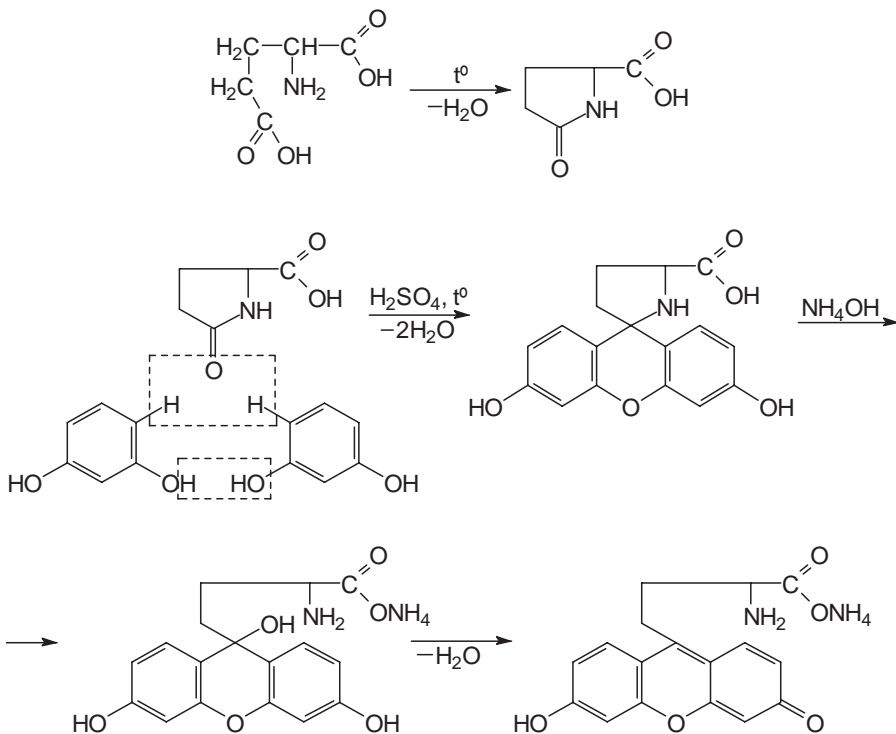
1. За фізичними константами: питоме обертання; фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія та тонкошарова хроматографія.

2. Реакція із натрію гідроксидом у присутності розчину формальдегіду і фенолфталеїну. До розчину кислоти глутамінової додають фенолфталеїн і нейтралізують 1 M розчином натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Потім додають розчин формальдегіду; спостерігається знебарвлення. До реакційної суміші додають 1 M розчин натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Загальний об'єм витраченого 1M розчину натрію гідроксиду має бути від 4,0 мл до 4,7 мл:





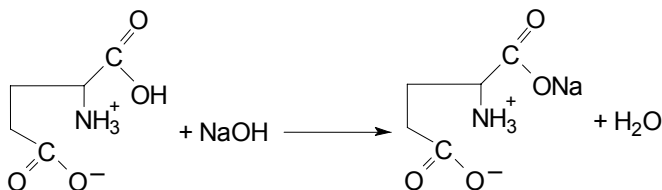
3. Нефармакопейна реакція: під час сплавлення з резорцином у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється плав червоного кольору; при додаванні води і розчину амоніаку з'являється червоно-фіолетове забарвлення з зеленою флуоресценцією:



4. Нефармакопейна реакція: з  $\text{CuSO}_4$  у лужному середовищі утворюється комплексна сіль, забарвлена у темно-синій колір.

### Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій,  $s = 1$ :



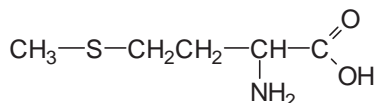
2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування),  $s = 1/2$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

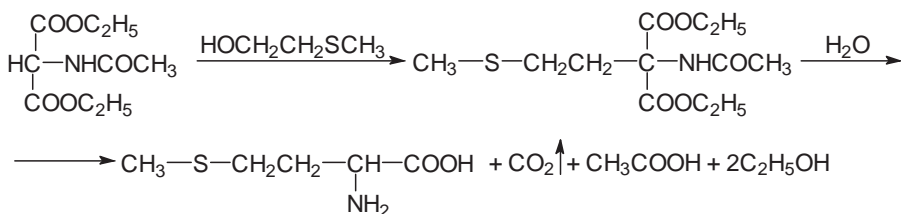
**Застосування.** У медичній практиці кислота глутамінова застосовується головним чином для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії лікарський засіб застосовують при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

### Метіонін (Methioninum) (ДФУ)



(S)-2-аміно-4-(метилтіо)бутанова кислота

**Отримання.** Синтезують конденсацією ацетиламінмалонового естеру та  $\beta$ -метилтіоетанолу з подальшим гідролізом і декарбоксілюванням утвореної сполуки:



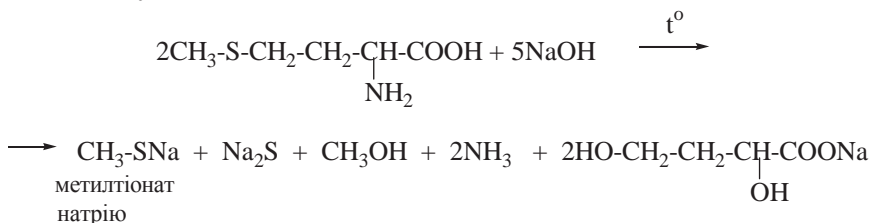


**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з натрію гідроксидом та натрію нітропрусидом у присутності гліцину:

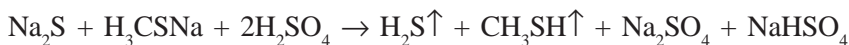


Натрію сульфід, що утворився, з натрію нітропрусидом дає темно-червоне забарвлення:



3. Нефармакопейні реакції:

а) після лужного гідролізу реакційну суміш підкислюють; з'являється запах гідрогенсульфіду та меркаптану:

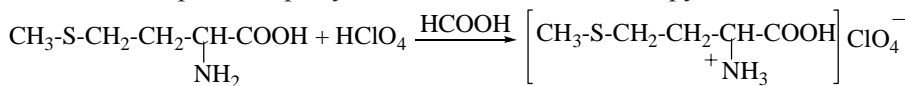


б) при нагріванні лікарського засобу з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення;

в) із розчином купрум сульфату в присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

**Кількісне визначення:**

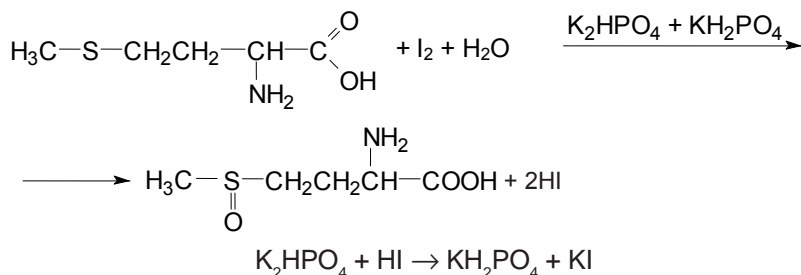
1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ), пряме титрування, з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$ :



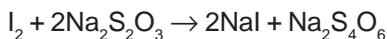
2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування),  $s = 1$ .

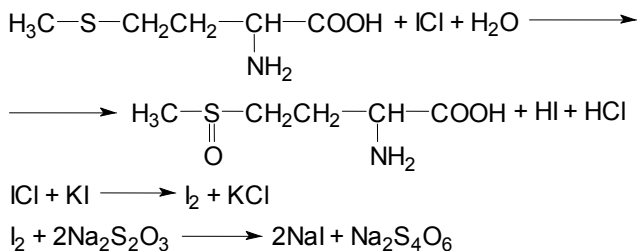
4. Йодометрія в середовищі фосфатного буферу в присутності калію йодиду, зворотне титрування,  $s = 1$ :



Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль:



5. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :

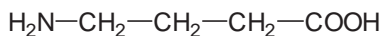


**Зберігання.** У закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Для лікування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки (цироз, ураження сполуками арсену, хлороформом, бензолом та ін.), а також при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті та ін.

### Аміналон (Aminalonum)

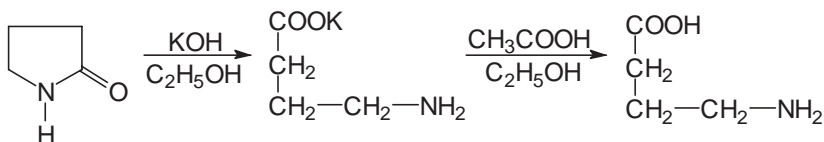
#### Acidum gamma-aminobutyricum\*



γ-аміномасляна кислота

або 4-амінобутанова кислота

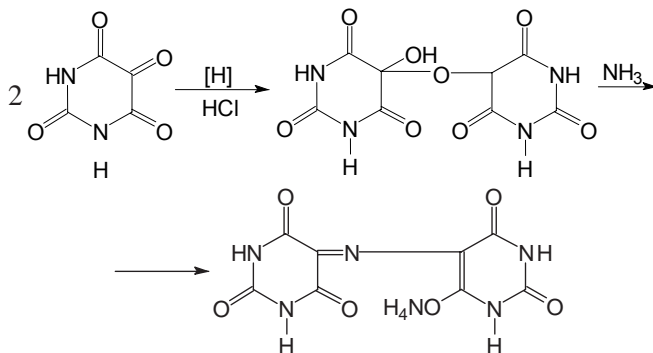
**Отримання.** Лужним гідролізом піролідону-2:



**Властивості.** Білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркуватий на смак. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі, ацетоні.

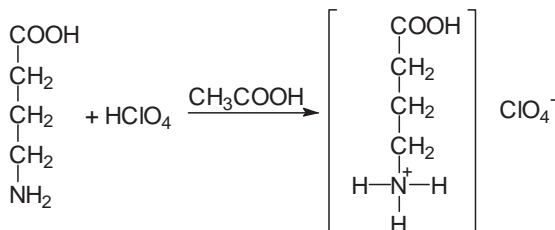
**Ідентифікація:**

1. Реакція з нінгідрином.
2. При сплавленні з калію тіоціанатом виділяється гідрогенсульфід, який виявляють за допомогою паперу, просоченого плюмбуму (II) ацетатом.
3. При нагріванні суміші аміналону з алоксаном у середовищі диметилформаміду утворюється яскраво-малинове забарвлення:



**Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, s = 1:

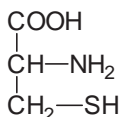


2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.
3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування),  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

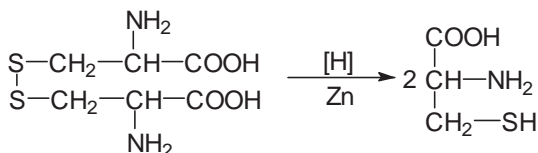
**Застосування.** Нейротропний засіб. Застосовують при ослабленні пам'яті, атеросклерозі мозкових судин, порушенні мозкового кровообігу.

### Цистеїн (Cysteinum) (ДФУ)



(R)-2-аміно-3-меркаптопропанова кислота

**Отримання.** Цистин (складова частина рогів або вовни) відновлюють воднем у присутності каталізаторів:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали з характерним запахом. Легко розчинний у воді і 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання та ІЧ-спектроскопія.

2. Реакція з нінгідрином.

3. Субстанцію змішують з розчином гідрогену пероксиду концентрованим і розчином феруму (III) хлориду і охолоджують. До одержаного розчину додають кислоту хлористоводневу розведену та розчин барію хлориду; з'являється біла каламуть або осад.

4. Нефармакопейні реакції: а) реакція з солями купруму (II) (чорний осад);

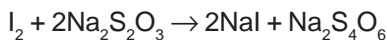
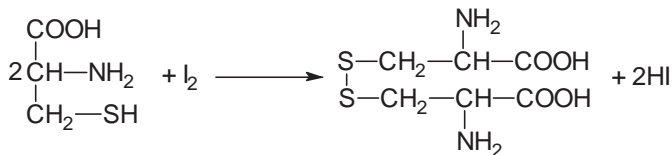
б) червоно-фіолетове забарвлення в лужному середовищі з натрію нітропрюксидом;

в) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синє забарвлення, що швидко зникає;

г) відновлення фосфорновольфрамової кислоти (синє забарвлення).

### Кількісне визначення.

1. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 2$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

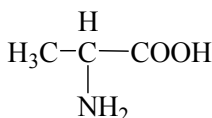
2. Визначення **нітрогену** після **мініралізації** кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом **Серенсена** (формольне титрування),  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

**Застосування.** При початкових формах катаракти, для електрофорезу (5 %-ний водний розчин).

### Аланін (Alaninum) (ДФУ)



(S)-2-амінопропанова кислота

**Отримання.** Отримують у результаті ферментативних процесів з внутрішніх органів тварин.

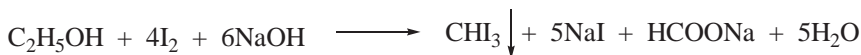
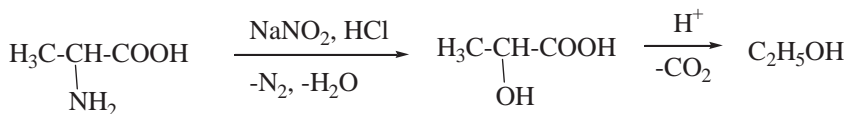
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

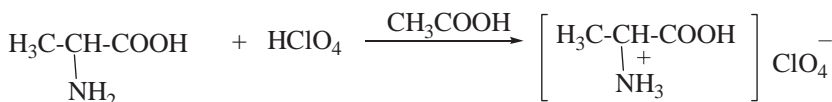
1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Субстанцію розчиняють у суміші води, натрію нітриту та розчину кислоти хлористоводневої, збвтують; виділяються бульбашки газу. До одержаного розчину додають розчин натрію гідроксиду розведеного

та розчин калію йодиду йодованого, витримують протягом 30 хв.; утворюється жовтий осад з характерним запахом:



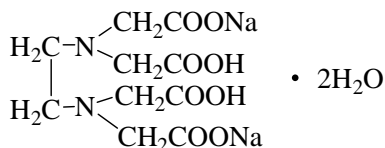
**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Нормалізує білковий та вуглеводний обмін.

### Динатрію едетат (Dinatrii edetas) (ДФУ)



Динатрію дигідро (етилендинітрил)тетраацетату дигідрат

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, помірно розчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.

2. До водного розчину субстанції додають розчин плюмбуму нітрату, перемішують і додають розчин калію йодиду; не повинен утворюватися жовтий осад. Одержаний розчин підлужують розчином амоніаку, розведеним за червоним лакмусовим папером, і додають розчин амонію оксалату; не повинен утворюватися осад.

3. До водного розчину субстанції додають розчин кальцію хлориду, підлужують розчином амоніаку, розведеним за червоним лакмусовим папером, і додають розчин амонію оксалату; не повинен утворюватися осад.

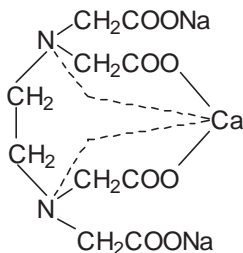
4. Субстанція дає реакції на натрій.

**Кількісне визначення.** Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. Застосовують при захворюваннях, пов'язаних з надлишком солей кальцію в організмі.

### Розчин тетацин-кальцію 10 % для ін'єкцій (Solutio tetacini calcii 10 % pro injectionibus)



**Властивості.** Безбарвна прозора рідина; рН = 5,0–7,0.

#### Ідентифікація:

1. Реакція на іони натрію.
2. Реакція на іони кальцію – з розчином амонію оксалату в аміачно-му середовищі спостерігається помутніння.
3. До розчину додають розчини плюмбуму (II) нітрату і калію йодиду; не повинно з'явитися жовте забарвлення. отриманий розчин підлужують розчином амоніаку і додають розчин амонію оксалату; випадає білий осад.
4. При додаванні субстанції до червоного розчину комплексної солі, отриманої взаємодією феруму (III) хлориду і амонію тіоціанату, забарвлення переходить у жовте.

**Випробування на чистоту.** Вільні іони кальцію визначають кількісно комплексонометричним титруванням.

**Кількісне визначення.** Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. З іонами барію і стронцію у взаємодію не вступає.

## Лікарські речовини – похідні етерів та естерів

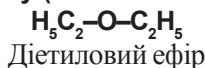
### Лікарські речовини – похідні аліфатичних і арилаліфатичних етерів

Прості ефіри (етери) – це оксигеновмісні органічні сполуки загальної формули R–O–R'.

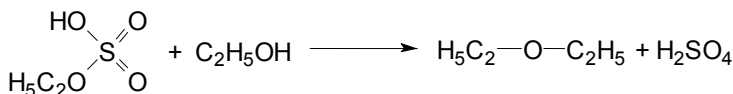
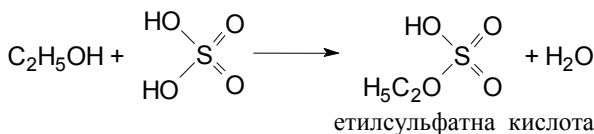
Нижчі аліфатичні етери – леткі сполуки, що мають характерний запах; на повітрі або під впливом окисників легко утворюють вибухонебезпечні пероксиди і гідропероксиди. Це необхідно враховувати при їх добуванні, зберіганні, дослідженні, застосуванні.

Фармакопейними лікарськими засобами, похідними етерів, є ефір медичний та дифенгідраміну гідрохлорид.

#### **Ефір медичний (Aether medicinalis) Ефір для наркозу (Aether anaestheticus) (ДФУ)**



**Добування.** Нагріванням до 135 °С суміші етилового спирту і кислоти сульфатної концентрованої в етерифікаторах:





Отриманий діетиловий ефір відганяють через холодильник до приймача.

Для отримання максимального виходу ефіру необхідно підтримувати оптимальний температурний режим (130–140 °С). При недотриманні технологічного режиму утворюються побічні продукти, які за хімічними властивостями можна розділити на чотири групи:

- кислоти ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_3$  і  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , яка не прореагувала);
- пероксиди (гідрогену пероксид, діоксиетилу пероксид, гідроксиетилу гідрпероксид, етилідену пероксид);
- ненасичені сполуки (етилен, вініловий спирт);
- альдегіди (оцтовий альдегід).

При зберіганні діетилового ефіру (особливо при недотриманні умов зберігання) під впливом світла і кисню повітря утворюються подібні побічні продукти. Крім того, ефір може містити домішки води та етанолу.

При зберіганні і роботі з діетиловим ефіром необхідно дотримуватися правил техніки безпеки (*Вогненебезпечно! Вибухонебезпечно!*).

Існують два лікарських засоби діетилового ефіру: ефір медичний і ефір для наркозу (*Aether pro narcosi*), які відрізняються ступенем чистоти.

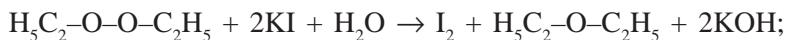
**Властивості.** Прозора, безбарвна рідина. Летка, дуже рухлива, дуже вогненебезпечна. Пари ефіру з повітрям, киснем і нітрогену (I) оксидом утворюють у певних концентраціях вибухову суміш. Розчинний у 15 частинах води, змішується з 96 %-ним спиртом, бензолом, хлороформом, петролейним ефіром, жирними та ефірними оліями.

**Ідентифікацію і визначення ступеня чистоти** лікарських засобів проводять за допомогою фізичних констант: відносної густини і температури кипіння. Перед визначенням температурних меж перегонки і нелеткого залишку спочатку визначають вміст домішки пероксидів – при наявності пероксидів указані визначення проводити не можна.

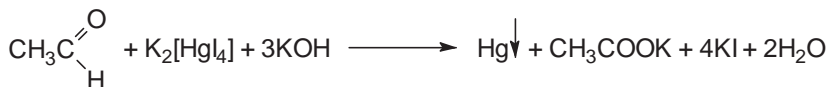
**Випробування на чистоту.** В обох лікарських засобах визначають такі домішки:

*кислотність* – алкаліметрично за бромтимоловим у спиртовому розчині;

*пероксиди* – при додаванні розчину крохмалю й калію йодиду – розчин не повинен забарвлюватися:



*альдегіди* – з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактив Несслера):



У нижньому шарі має спостерігатися лише слабка опалесценція.

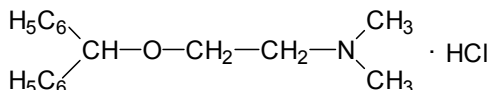
У лікарській речовині також визначають речовини зі стороннім запахом, нелеткий залишок, воду.

**Кількісне визначення** не проводять.

**Зберігання.** У добре закупорених флаконах із темного скла, у захищеному від світла і вогню прохолодному місці.

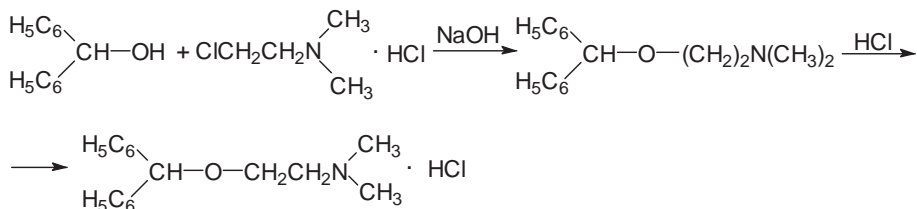
**Застосування.** Як розчинник для приготування настоянок, екстрактів, деяких зовнішніх лікарських форм. Застосовується також в аналітичній практиці. Ефір для наркозу використовують дуже обмежено.

**Дифенгідраміну гідрохлорид**  
**(Diphenhydramini hydrochloridum) (ДФУ)**  
**Димедрол (Dimedrolum)**



2-(дифенілметокси)-*N,N*-диметилетанаміну гідрохлорид

**Добування.** Взаємодією бензгідролу та гідрохлориду β-диметиламіноетилхлориду в присутності натрію гідроксиду:

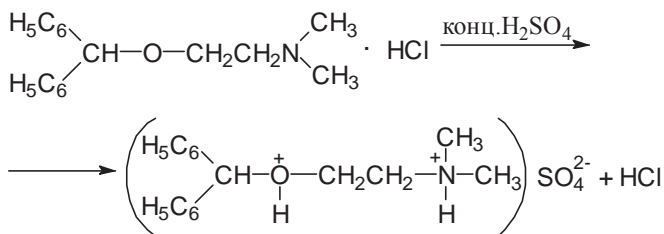


**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті.

**Ідентифікація:**

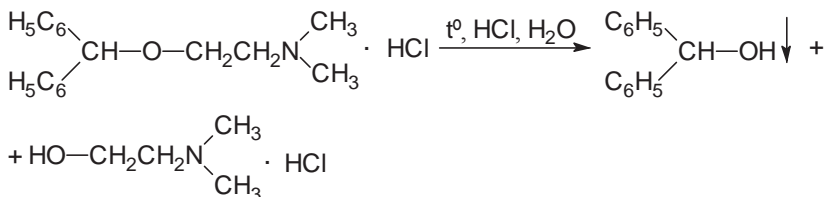
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

2. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою – з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні кислоти нітратної концентрованої. Одержаний розчин розбавляють водою, охолоджують і додають хлороформ; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір:



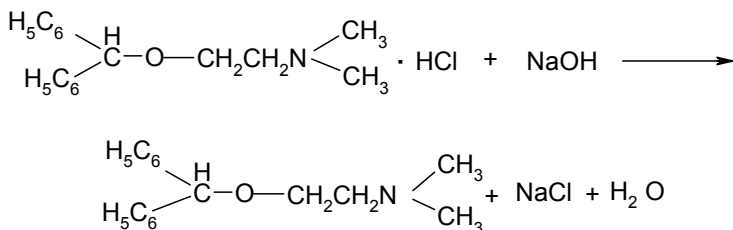
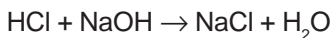
3. Субстанція дає реакції на хлориди.

4. Реакція кислотного гідролізу:

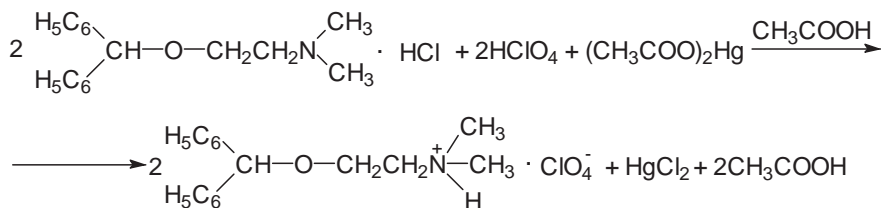


Перевіряють температуру плавлення бензгідролу, який утворився (62–67 °С).

**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометричне,  $s = 1$ . У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (ДФУ):

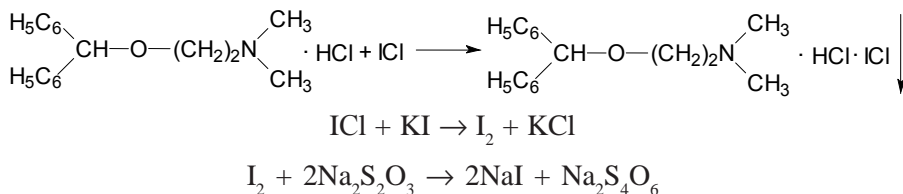


2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють у кислоті оцтовій льодяній, додають розчин меркурію (II) ацетату (для зв'язування хлороводню) і титрують розчином кислоти перхлоратної в кислоті оцтовій льодяній до зеленкувато-блакитного забарвлення, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

4. Алкаліметрія за зв'язаною HCl у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

5. Аргентометрія за зв'язаною HCl за методом Фольгарда,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла і вологи, оскільки лікарський засіб гігроскопічний і може поступово гідролізуватися.

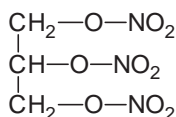
**Застосування.** Протигістамінний (протиалергічний) засіб.

## Лікарські речовини – похідні естерів неорганічних кислот

Естери неорганічних кислот можна розглядати як неорганічні оксигеновмісні кислоти, в яких атом гідрогену заміщений органічним радикалом.

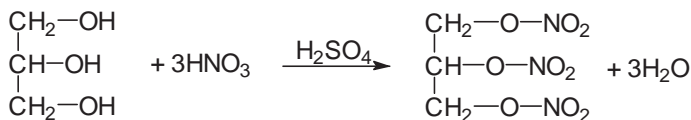
За фізіологічною дією важливе значення мають естери нітратної і фосфорної кислот.

### Гліцерину тринітрату розчин (Glyceroli trinitratis solutio) (ДФУ) Розчин нітрогліцерину (Solutio Nitroglycerini)



Пропан-1,2,3-триїлу тринітрат

**Добування.** Синтезують нітрогліцерин при  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , пропускаючи (тонким струменем) безводний гліцерин через суміш кислот сульфатної та нітратної концентрованих:



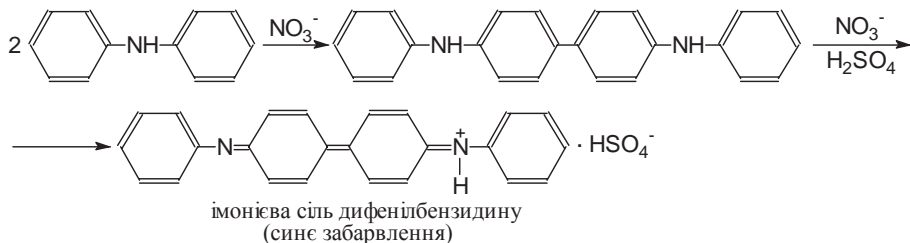
**Властивості.** Етанольний розчин гліцерину тринітрату є прозорою, безбарвною або світло-жовтого кольору рідиною. Змішується з ацетоном і етанолом. (Чистий гліцерину тринітрат – безбарвна рідина. Легко розчинний в етанолі, змішується з ацетоном і не змішується з водою).

## Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Субстанція дає реакції на нітрати.

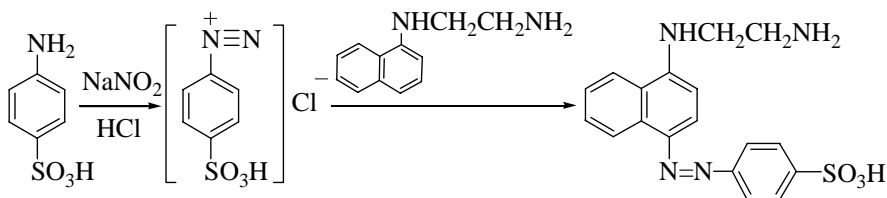
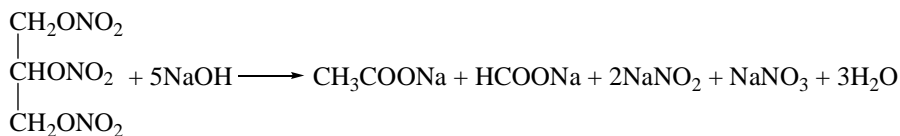
3. Нефармакопейні реакції: а) з розчином дифеніламіну в кислоті сульфатній концентрованій (залишки кислоти нітратної):



б) реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини – спирт відганяють, залишок нагрівають з калію гідросульфатом – з'являється запах акролеїну (див. гліцерин).

## Кількісне визначення:

1. Абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектра ( $\lambda = 540$  nm). Метод базується на визначенні оптичної густини забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу речовини взаємодією з розчином кислоти сульфанілової у кислому середовищі і розчином нафтилетилендіаміну дигідрохлориду (ДФУ, доповнення):



Вміст гліцерину тринітрату, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_s \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8 \cdot 100},$$

де:  $A_T$  – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл випробуваного розчину;

$m_T$  – маса наважки субстанції, у міліграмах;

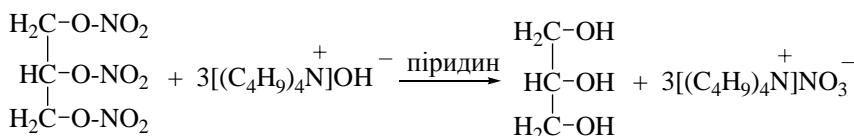
$C$  – вміст  $\text{NaNO}_2$  в натрію нітриті, у відсотках;

$A_R$  – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл розчину порівняння;

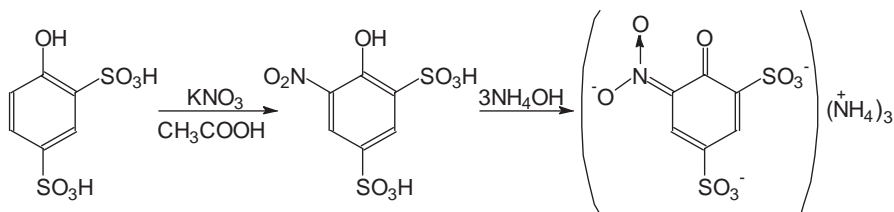
60,8 – коефіцієнт перерахунку натрію нітриту на нітрогліцерин з урахуванням мольних співвідношень.

$m_s$  – маса наважки натрію нітриту, у міліграмах.

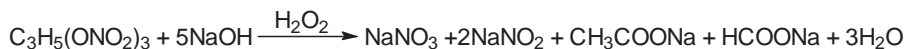
2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у піридині), титрант – тетрабутиламонію гідроксид (ДФУ). Титрують потенціометрично ( $s = 1/3$ ):



3. Фотометрія, яка базується на вимірюванні світлопоглинання ( $\lambda = 410$  нм) продукту взаємодії нітратів, утворених у результаті гідролізу нітрогліцерину з фенол-2,4-дисульфокислотою. Концентрацію нітрогліцерину визначають за допомогою калібрувального графіка, який побудовано за продуктом взаємодії реактиву з хімічно чистим калію нітратом:



4. Кислотно-основне титрування в присутності  $\text{H}_2\text{O}_2$ :







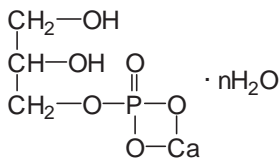
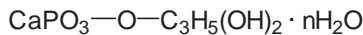
**Кількісне визначення** ериніту в таблетках проводять гравіметрично після екстракції ацетоном і упарювання розчину. При розрахунку беруть до уваги вміст стеаринової кислоти (допоміжна речовина), яку відтитрують натрію гідроксидом у ДМФА або ацетоні.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в прохолодному, захищеному від світла місці.

*Ериніт*, як і нітрогліцерин, – вибухонебезпечна речовина.

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

### **Кальцію гліцерофосфат** **(Calcium glycerinophosphoricum, Calcii glycerophosphas)**



Гліцерінофосфорнокальцієва сіль, гідрат. Суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -ізомерів.

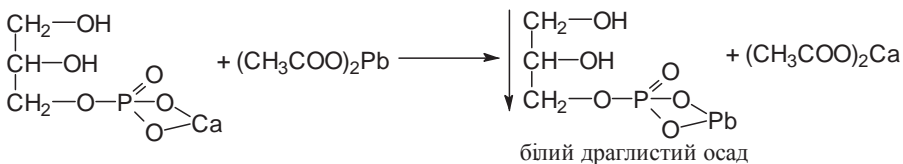
**Отримують** естерифікацією гліцерину надлишком натрію дигідрофосфату в присутності кислоти хлористоводневої. Домішку дигліцерофосфатів гідролізують лугом, кальцію гліцерофосфат осаджують з реакційного середовища додаванням кальцію ацетату й етанолу.

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Розчинний у розведеній кислоті хлористоводневій, нерозчинний у спирті, ефірі і хлороформі.

#### **Ідентифікація:**

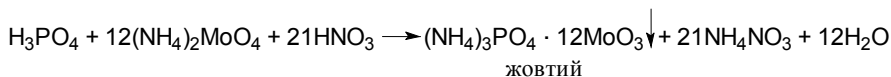
1. Субстанція дає реакції на кальцій.

2. Кислоту гліцерофосфору визначають за реакцією з плюмбуму (II) ацетатом:



3. Реакція на залишок гліцерину – при нагріванні з калію гідросульфатом у тиглі до обвуглення відчувається запах **акролеїну** (див. гліцерин).

4. Залишок у тиглі розчиняють в  $\text{HNO}_3$  і фільтрують; фільтрат дає реакцію на фосфати з амонію молібдатом:



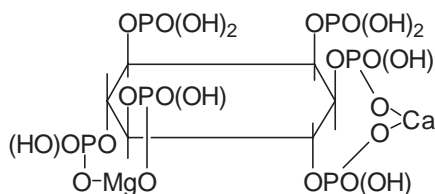
**Кількісне визначення.** **Комплексонометрія** після розчинення субстанції у кислоті хлористоводневій розведеної, пряме титрування, індикатор – мурексид,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Загальнозмцнюючий і тонізуючий засіб при гіпотрофії, перевтомі, виснаженні нервової системи, рахіті.

### Фітин (Phytinum)

Суміш кальцієвих і магнієвих солей інозитфосфорних кислот, головним чином інозитгексафосфорної кислоти:



Фітин поширений у природі; міститься в насінні злаків, гороху, сочевиці, коноплях, соняшнику, картоплі та ін.

**Добування.** Отримують зі знежиреної макухи або відходів крохмале-патокового виробництва, які обробляють кислотою хлористоводневою розведеною. Розчин очищають від білкових речовин і нейтралізують розчином амоніаку або натрію карбонату – при цьому виділяється нерозчинний фітин. Додаванням кислоти хлористоводневої осад може бути переведений у розчинну кислу сіль, яку осаджують спиртом у вигляді розчинного у воді фітину.

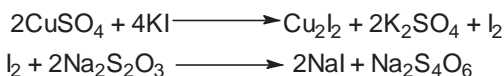
**Властивості.** Білий аморфний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений.

**Ідентифікація:**

1. Субстанцію збовтують з кислотою оцтовою і фільтрують. Фільтрат дає реакцію на кальцій.

2. Розчин субстанції в кислоті нітратній в присутності амонію нітрату дає реакцію на **фосфати з амонію молібдатом** (див. **кальцію гліцерофосфат**).

**Кількісне визначення.** Купрійодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ . Метод ґрунтується на взаємодії фітину з розчином купруму (II) сульфату, у фільтраті після видалення купруму інозитфосфатів надлишок купруму (II) сульфату визначають йодометрично:



Паралельно проводять контрольний дослід.

Різницю між титруванням контрольного і досліджуваного розчинів перераховують на фосфорний ангідрид.

**Зберігання.** У закупореній тарі в сухому місці.

**Застосування.** Фітин стимулює кровотворення, посилює ріст і розвиток кісткової тканини; поліпшує функцію нервової системи при захворюваннях, пов'язаних з нестачею фосфору в організмі.

**Мієлосан (Myelosanum)**

**Busulfan\***



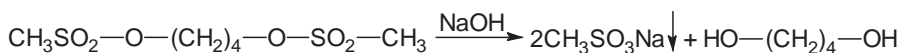
Біс-метилсульфоновий естер бутандіолу-1,4

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Дуже мало розчинний у воді і 96 %-ному спирті. Важкорозчинний в ацетоні.

**Ідентифікація:**

1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

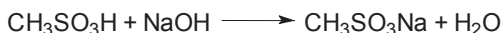
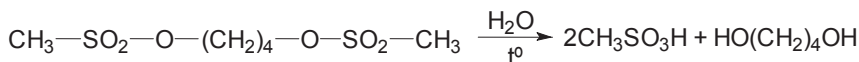
2. При нагріванні лікарського засобу зі спиртовим розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглистий осад:



3. При кип'ятінні лікарського засобу з водним розчином натрію гідроксиду з'являється характерний запах. Отриманий розчин ділять на дві частини: до однієї додають 1 краплю розчину калію перманганату – з'являється фіолетове забарвлення, що поступово переходить у зелене. Другу частину підкислюють кислотою сульфатною розведеною і теж додають 1 краплю розчину калію перманганату – розчин залишається безбарвним.

4. Сустанція після мінералізації дає реакції на сульфати.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1/2$ :



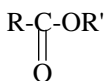
**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла. При роботі з м'єлосаном потрібно вживати заходів, що оберігають від попадання лікарського засобу на шкіру і слизові оболонки.

**Застосування.** Антилейкемічний засіб.

---

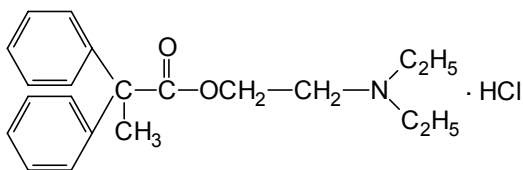
## Лікарські речовини – похідні естерів арилаліфатичних кислот

Естери – органічні сполуки загальної формули



У медичній практиці застосовують ряд естерів, похідних дифенілоцтової, дифенілпропіонової, дифенілтіооцтової, бензилової кислот, зокрема, апрофен, спазмолітин.

**Апрофен (Aprophenum)**  
**Aprofene\***



$\beta$ -діетиламіноетилового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти  
гідрохлорид

**Добування.** Реакцією взаємодії дифенілпропіонової кислоти і  $\beta$ -діетиламіноетилхлориду.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному спирті і хлороформі, важко розчинний в ацетоні і бензолі.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При розчиненні субстанції в кислоті сульфатній концентрованої з'являється зеленувато-жовте забарвлення. Після збовтування розчин протягом тривалого часу не стікає зі стінок пробірки, залишаючи їх забарвленими.
3. До субстанції додають розчин калію дихромату в кислоті сульфатній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжо-приготовленим розчином натрію нітропрусиду, краплею піперидину і нагривають. З'являється синя пляма.
4. Реакція утворення гідроксаматів феруму (естерна група).
5. При додаванні розчинів купруму (II) сульфату і амонію тіоціанату виділяється бурий осад.
6. При взаємодії з реактивом Маркі (розчин формальдегіду в концентрованої кислоті сульфатній) утворюється жовте забарвлення.
7. Реакція Віталі – Морена. При випарюванні субстанції з кислотою нітратною концентрованою і подальшому додаванні спиртового розчину калію гідроксиду з'являється фіолетове забарвлення.
8. При взаємодії з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованої утворюється зелене забарвлення, що переходить у коричневе.

### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід.

2. У розчині для ін'єкцій (Solutio Apropheni 1 % pro injectionibus) і таблетках (Tabulettae Apropheni 0,025) апрофен визначають алкаліметрично, прямим титруванням, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

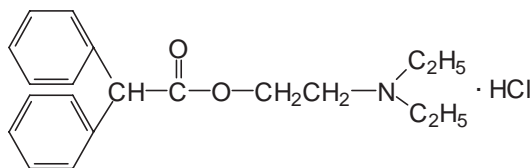
3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування,  $s = 1$ .

4. Меркуриметрія,  $s = 2$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

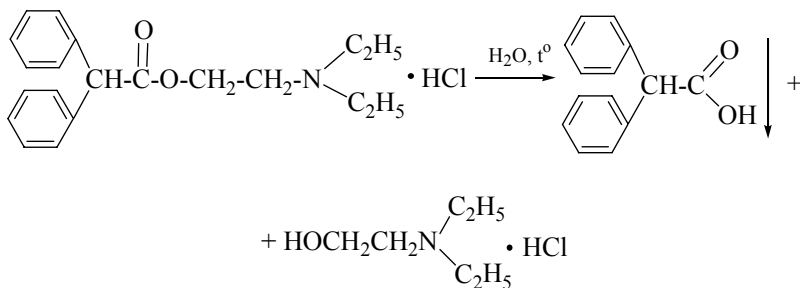
### Спазмолітин (Spasmolytinum) Adiphenine hydrochloride\*



$\beta$ -діетиламіноетилового ефіру 2,2-дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом. Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі.

**Ідентифікація:** 1. Після гідролізу субстанції дифенілоцтову кислоту екстрагують ефіром і визначають температуру її плавлення:



2. Субстанція дає реакцію на хлориди.

### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія в присутності органічного розчинника, що не змішується з водою,  $s = 1$ .

3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

## Лікарські речовини – амідовані похідні карбонатної кислоти і похідні біс-(β-хлоретил)-аміну

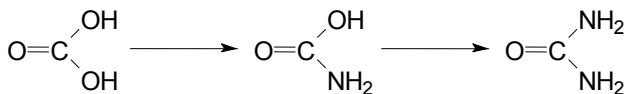
### Лікарські речовини – амідовані похідні карбонатної кислоти

Карбонатна кислота, як будь-яка кислота, крім солей, може утворювати естери, аміди та інші похідні. Для медицини найбільший інтерес, як цінні лікарські засоби, становлять аміди карбонатної кислоти. До цього класу сполук належать уретани і уреїди (ациклічні і циклічні).

Карбонатній кислоті як двоосновній відповідають два аміди:

1. Неповний амід – продукт заміщення одного гідроксилу аміногрупою – карбамінова кислота.

2. Повний амід – продукт заміщення двох гідроксилів на аміногрупи – карбамід (сечовина).

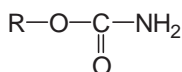


карбонатна кислота

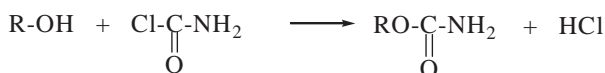
карбамінова кислота

сечовина (карбамід)

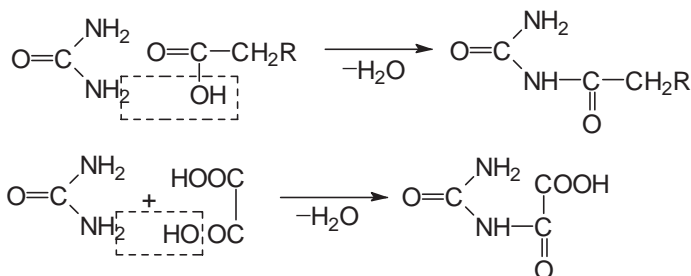
Естери карбамінової кислоти (уретани) відповідають загальній формулі:



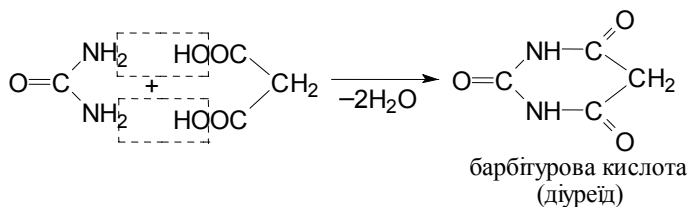
Уретани отримують взаємодією спиртів з хлорангідридом карбамінової кислоти:



Уреїди – ацильні похідні сечовини, тобто продукти її взаємодії з кислотами, – можуть бути ациклическими і циклічними. Ациклический уреїд є похідним сечовини та одноосновних кислот жирного ряду, або дикарбонових кислот, якщо сечовина ацилується тільки однією з карбоксильних груп:



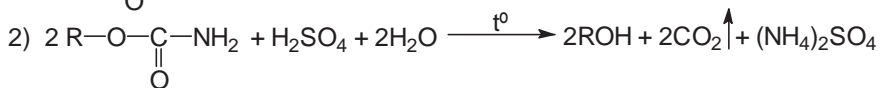
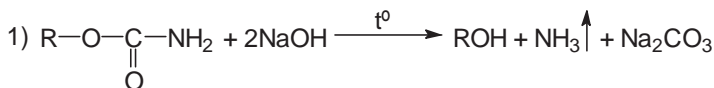
Циклічні уреїди утворюються в тому випадку, коли обидві амідні групи сечовини ацилюються карбоксильними групами однієї молекули дикарбонової кислоти (діуреїди):



Атоми гідрогену метиленової групи барбітурової кислоти можуть бути заміщені на різноманітні радикали, що призводить до утворення численних снодійних лікарських засобів з групи барбітуратів.

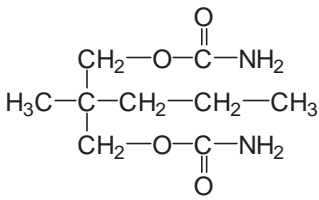
Для цих сполук характерними є реакції гідролізу. В результаті гідролізу, каталізованого лугами, утворюється амоніак, а під час кислотного гідролізу виділяється карбону (IV) оксид:





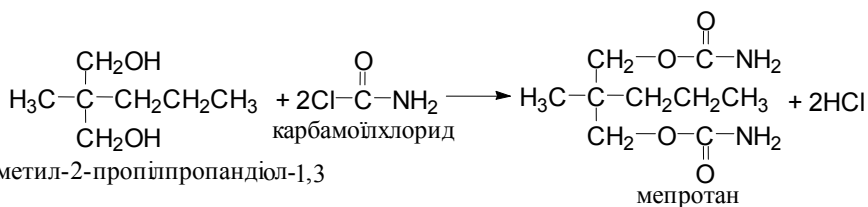
У медичній практиці з групи уретанів застосовують мепротан, з групи ациклічних уреїдів – бромізовал.

**Уретани**  
**Мепротан (Meprostanum)**  
**Meprobamate\***



2-Метил-2-пропілпропан-1,3-дііл дикарбамат

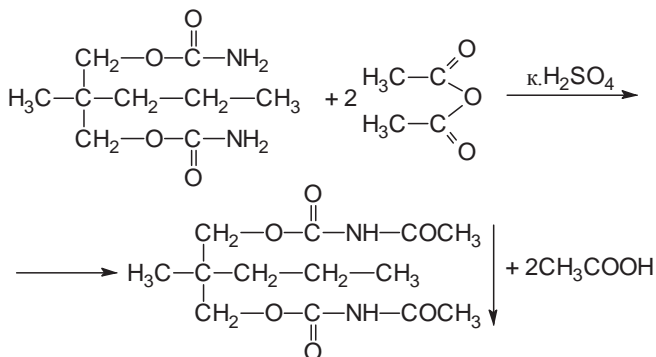
**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



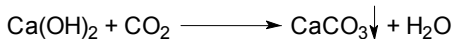
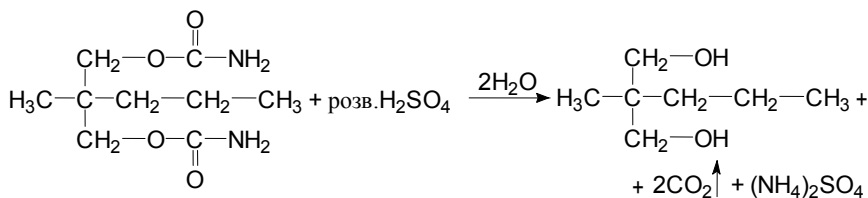
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом, гіркий на смак. Малорозчинний у воді та ефірі, легкокорозійний у 96 %-ному спирті та ацетоні.

**Ідентифікація:**

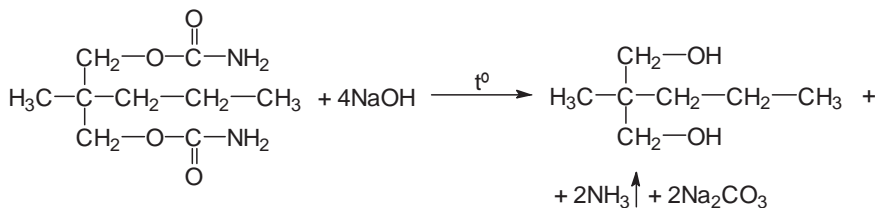
1. Інфрачервоний спектр лікарського засобу порівнюють з ІЧ-спектром стандартного зразка.
2. Температура плавлення 104–108 °С.
3. При взаємодії лікарського засобу з оцтовим ангідридом у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється діацетильна похідна, температура плавлення якої має бути 123–125 °С:



4. При кип'ятінні лікарського засобу з кислотою сульфатною розведеною виділяється карбону (IV) оксид, який при пропусканні крізь вапняну воду викликає її помутніння:

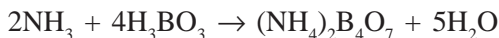
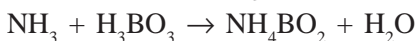
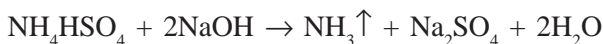
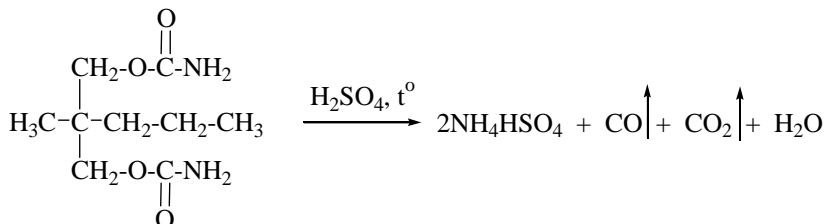


5. Як уретан мепротан розкладається лугом при нагріванні з утворенням амоніаку, який визначають за запахом або за забарвленням вологого червоного лакмусового папірця в синій колір:



**Кількісне визначення.** Визначення нітрогену в органічних сполуках (метод К'ельдаля). Сутність методу полягає в тому, що лікарський засіб окиснюють кислотою сульфатною концентрованою при нагріванні в присутності каталізаторів ( $\text{K}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ). При цьому утво-

рюється амонію гідросульфат, який розкладають кип'ятінням з надлишком натрію гідроксиду. Амоніак, що виділяється, відганяють у приймач з кислотою борною. Титрують розчином кислоти хлористоводневої до переходу забарвлення індикатора від зеленого до червонофіолетового. Індикатор – змішаний (метиловий червоний, метиловий оранжевий). Розрахунок ведуть за кількістю атомів нітрогену в молекулі лікарського засобу:



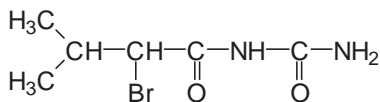
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Мепротан (мепробамат) вважається родоначальником “малих” транквілізаторів. Він був синтезований у пошуках центральних міорелаксантів. Дослідження мепротану показало, що одночасно з міорелаксуючою дією він проявляє загальну заспокійливу дію на ЦНС, посилює дію снодійних і знеболювальних засобів, має протисудомну активність.

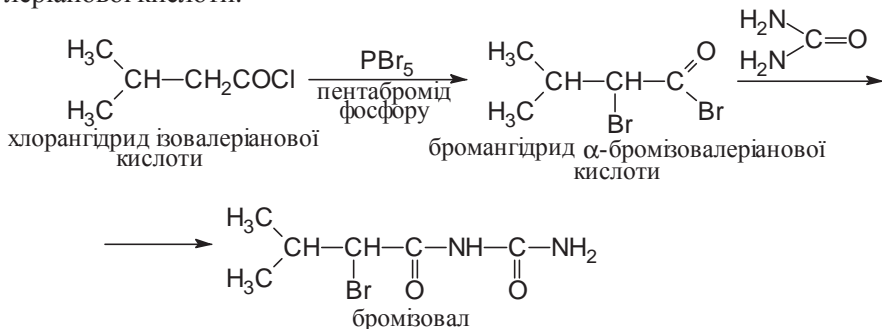
Застосовується при неврозах і неврозоподібних станах, із симптомами роздратування, збудження, неспокою, страху, порушення сну, а також при захворюваннях, які супроводжуються підвищеним м'язовим тонусом. У психіатричній практиці при гострих психотичних станах мепротан неефективний.

**Уреїди**  
**Бромізовал (Bromisovalum)**  
**Bromisoval\***



N-( $\alpha$ -Бромізовалеріаніл)-сечовина

**Добування.** Ацилуванням сечовини бромангідридом  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти.



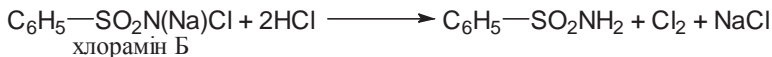
**Властивості.** Білий кристалічний порошок зі слабким запахом, гіркуватий на смак. Дуже мало розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

**Ідентифікація:**

1. При нагріванні з розчинами лугів відбувається гідроліз і утворюється амоніак, який виявляють за запахом. Одночасно органічно зв'язаний бром переходить в іонний стан:

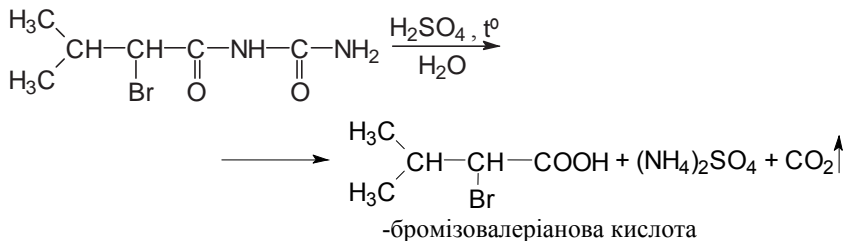


Після охолодження додають кислоту хлористоводневу розведену, хлорамін Б і хлороформ:

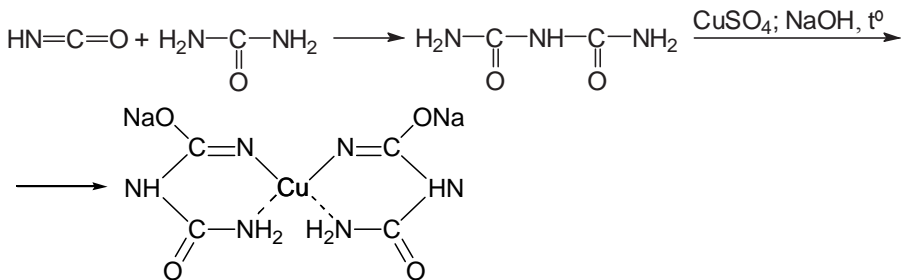
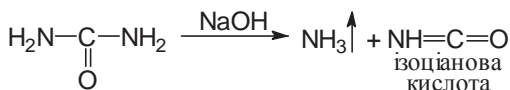
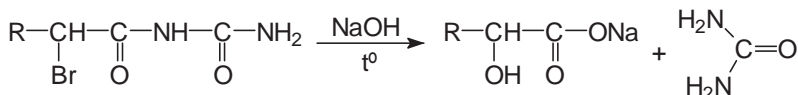


Вільний бром забарвлює хлороформний шар у жовтий колір.

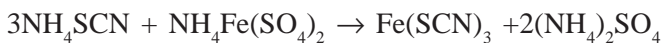
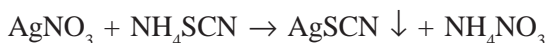
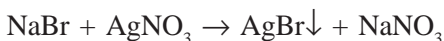
2. При нагріванні лікарської речовини з розчином кислоти сульфатної з'являється різкий запах  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти:



3. Біуретова реакція на сечовину. При нагріванні лікарського засобу з розчином купруму (II) сульфату в лужному середовищі з'являється рожево-червоне або (при надлишку купруму (II) сульфату) червоно-фіолетове забарвлення:



**Кількісне визначення.** Аргентометрія після лужного гідролізу, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід:

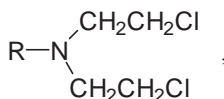


**Зберігання.** У закупореній тарі із темного скла.

**Застосування.** Як заспокійливий і помірно снодійний засіб.

## Лікарські речовини – похідні біс-( $\beta$ -хлоретил)-аміну

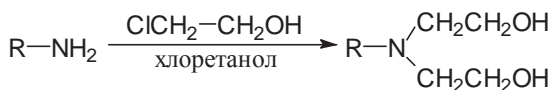
Загальна формула лікарських засобів цієї групи:



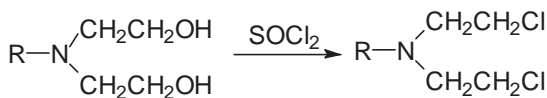
де R – може бути аліфатичним, ароматичним, гетероциклічним радикалом.

Похідні біс-( $\beta$ -хлоретил)-аміну виявляють алкілюючі властивості. Вони здатні реагувати з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи синтез ДНК, меншою мірою РНК, внаслідок чого порушується життєдіяльність клітин, які швидко діляться, і блокується їх мітотичне ділення. Високу чутливість до дії цих речовин виявляють ядра пухлинних і лимфоїдних клітин, що стало основою для створення протипухлинних засобів. Разом із тим біс-( $\beta$ -хлоретил)-аміни легко взаємодіють з нуклеопротейдами клітинних ядер кровотворних тканин, внаслідок чого пригнічують процес кровотворення.

**Способи отримання** похідних цієї групи мають багато спільного. Як вихідний продукт для синтезу використовують амінопохідну (аліфатичного, ароматичного або гетероциклічного ряду) і за допомогою  $\beta$ -хлоретанолу або етиленоксиду вводять гідроксиетильну групу:



Заміщення гідроксигруп хлором здійснюють з допомогою тіонілхлориду [сульфуру (IV) дихлороксиду]:



Наявність атома нітрогену зумовлює основний характер похідних біс-(β-хлоретил)-аміну. Лікарські речовини цієї групи застосовують у вигляді основ або гідрохлоридів:



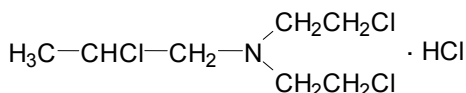
Для ідентифікації лікарських засобів використовують хімічні реакції, за допомогою яких виявляють аліфатичну або ароматичну частину молекули, пов'язану з залишком біс-(β-хлоретил)-аміну. Вибір реакцій залежить від хімічної будови лікарського засобу. Для визначення залишку біс-(β-хлоретил)-аміну використовують реакції з ніотиновою кислотою і бензидином; з діетиламідом ніотинової кислоти та іншими реактивами. Якщо лікарський засіб є гідрохлоридом (новембіхін, сарколізин), хлорид-іон визначають реакцією з розчином аргентуму нітрату.

Для аналізу похідних біс-(β-хлоретил)-аміну застосовують оптичні методи. Сарколізин і хлорбутин ідентифікують і кількісно визначають УФ-спектрофотометрично. Фотометрування всіх лікарських засобів цієї групи можливе за забарвленими продуктами реакції з діетиламідом ніотинової кислоти. Для екстракційної фотометрії сарколізину як реактив використовують натрію еозинат, а циклофосфан визначають у вигляді комплексу з феруму (III) тіоціанатом. Ідентифікація і кількісне ІЧ-спектрофотометричне визначення ґрунтується на використанні смуги валентних коливань С–Cl-зв'язку β-хлоретиламіної групи при 760–770 см<sup>-1</sup> (розчинник – ацетон).

В онкології найбільш широко застосовують новембіхін, сарколізин, хлорбутин, циклофосфан.

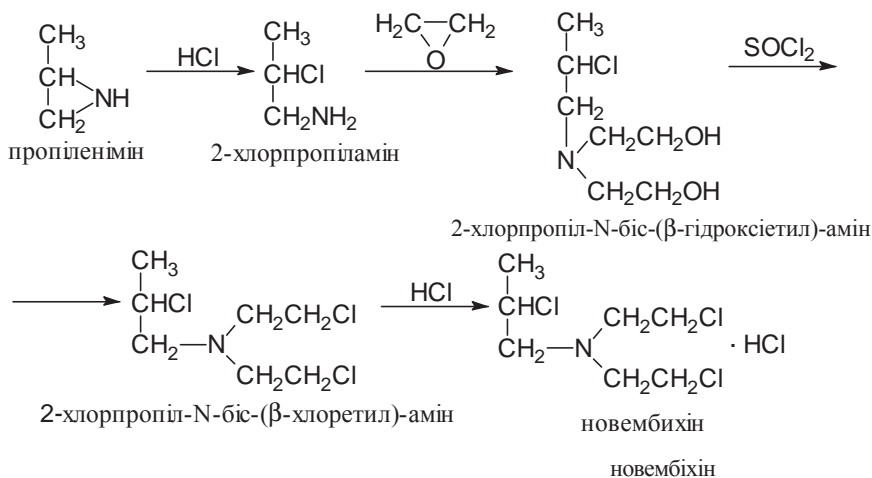
Не можна допускати попадання субстанцій цієї групи на шкіру і слизові оболонки, оскільки вони мають сильну подразнюючу дію.

## Новембіхін (Novembichinum)



2-Хлорпропіл-біс-(β-хлоретил)-аміну гідрохлорид

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



**Властивості.** Білий порошок, розчинний у воді і спирті, не розчинний в ефірі.

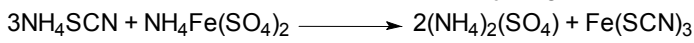
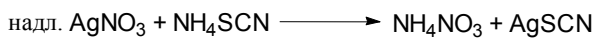
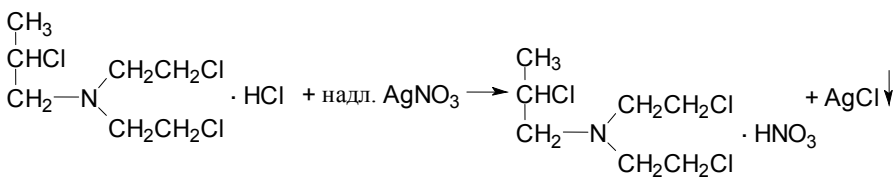
### Ідентифікація:

1. З розчином калію йодбісмутату (реактивом Драгендорфа) у сульфатнокислому середовищі утворюється оранжевий осад.
2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

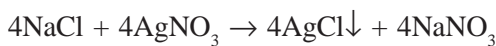
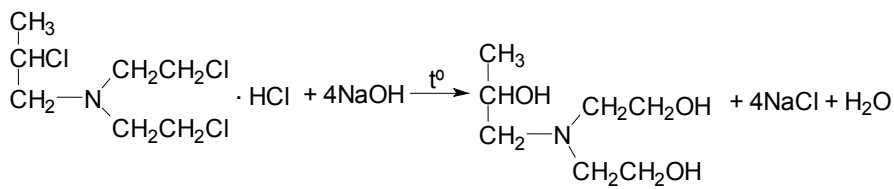
### Кількісне визначення:

1. Аргентометрія, зворотне титрування за зв'язаного хлористоводневою кислотою (метод Фольгарда), індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1$ :





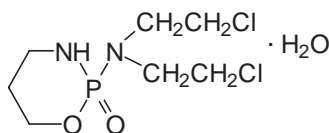
2. Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання новембіхіну з натрію гідроксидом (нейтралізується гідрохлорид і відщеплюється органічно зв'язаний хлор),  $s = 1/4$ :



**Зберігання.** У добре закритих склянках або ампулах, у прохолодному місці.

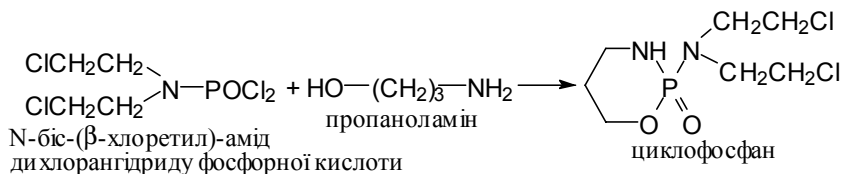
**Застосування.** Цитостатичний (протипухлинний) засіб. Застосовується при лімфогрануломатозі, хронічному лімфолейкозі.

**Циклофосфамід (Cyclophosphamidum) (ДФУ)  
Циклофосфан (Cyclophosphanum)  
Cyclophosphamide\***



(RS)-2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, мало розчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, метод тонкошарової хроматографії.

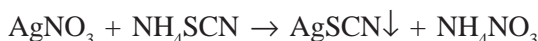
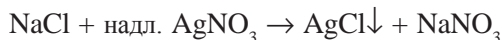
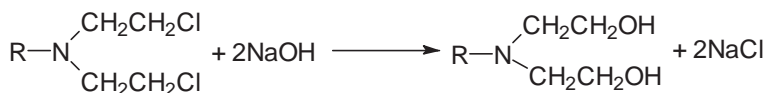
2. Субстанція дає реакції на хлориди при нагріванні з розчином аргентуму нітрату.

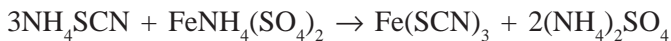
3. Нефармакопейна реакція. Амід <sup>2-хлорпропіл-N-біс-(β-гідроксіетил)-амін</sup> нагрівання з кислотою сульфатною концентрованою і додаванням до охолодженого розчину 20 % розчину натрію гідроксиду. При нагріванні виділяється амоніак, який визначають за забарвленням вологого червоного лакмусового папірця в синій колір.

4. Нефармакопейна реакція. Лікарський засіб нагривають з кислотами сульфатною та нітратною концентрованими до видалення нітрогену оксидів і знебарвлення. До розчину додають амонію молібдат – з'являється яскраво-жовте забарвлення, через деякий час випадає жовтий осад:



**Кількісне визначення.** Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання з натрію гідроксидом у присутності етиленгліколю,  $s = 1/2$ :

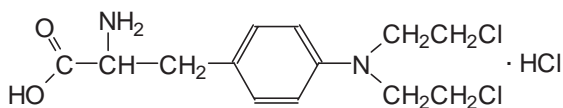




**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 10 °С.

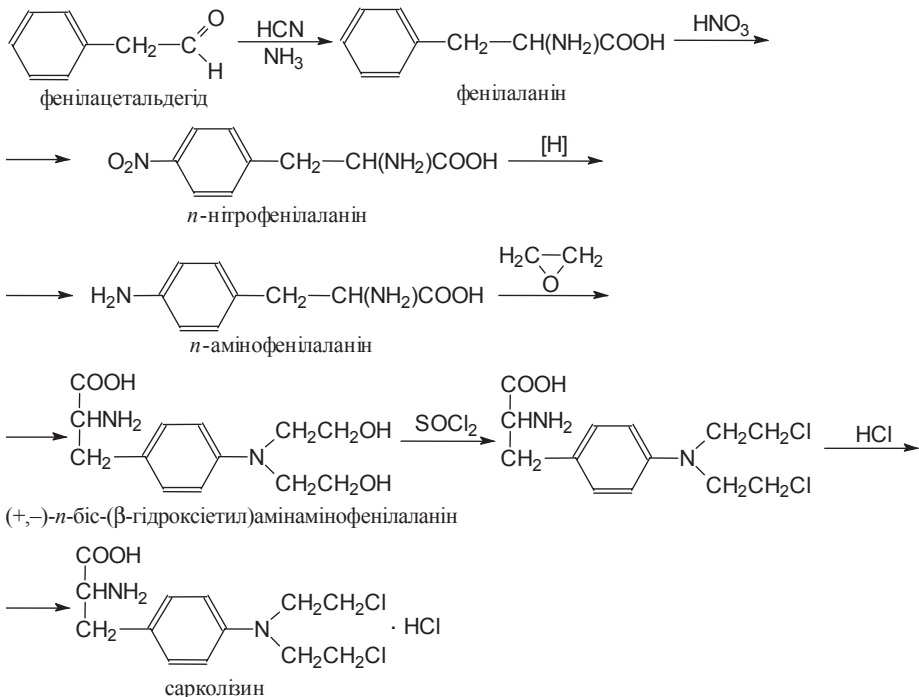
**Застосування.** Цитостатичний засіб.

### Сарколізин (Sarcolysinum) Sarcolysin\*



(+,-)- $\alpha$ -Аміно- $\beta$ -[*n*-біс-( $\beta$  хлоретил)-амінофеніл]-пропіонової кислоти гідрохлорид

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:

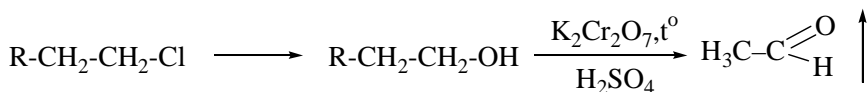


**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий порошок. Легкорозчинний у воді при нагріванні, метиловому спирті, важкорозчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі, розчинний у розведених кислотах і лугах.

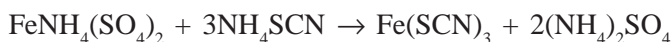
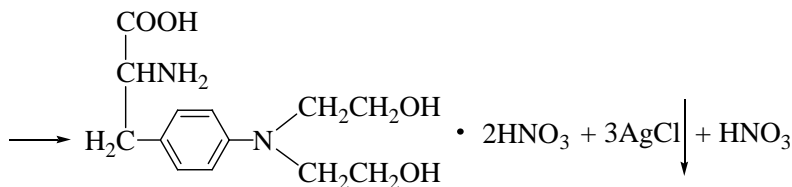
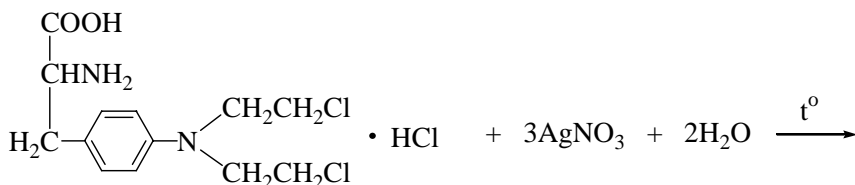
Водні розчини в розведенні 1:14 після охолодження перетворюються на драглисту масу, більш розбавлені розчини залишаються без змін.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.
2. При нагріванні спиртового розчину лікарського засобу з розчином нінгідрину утворюється фіолетове забарвлення (фенілаланін).
3. Розчин лікарського засобу нагрівають з розчином калію дихромату в кислоті сульфатній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду і краплею піперидину, – з'являється синя пляма (ацетальдегід):



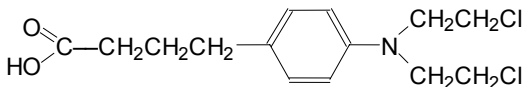
**Кількісне визначення.** Аргентометрія за методом Фольгарда після кип'ятіння з надлишком аргентуму нітрату,  $s = 1/3$ :



**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у сухому прохолодному місці.

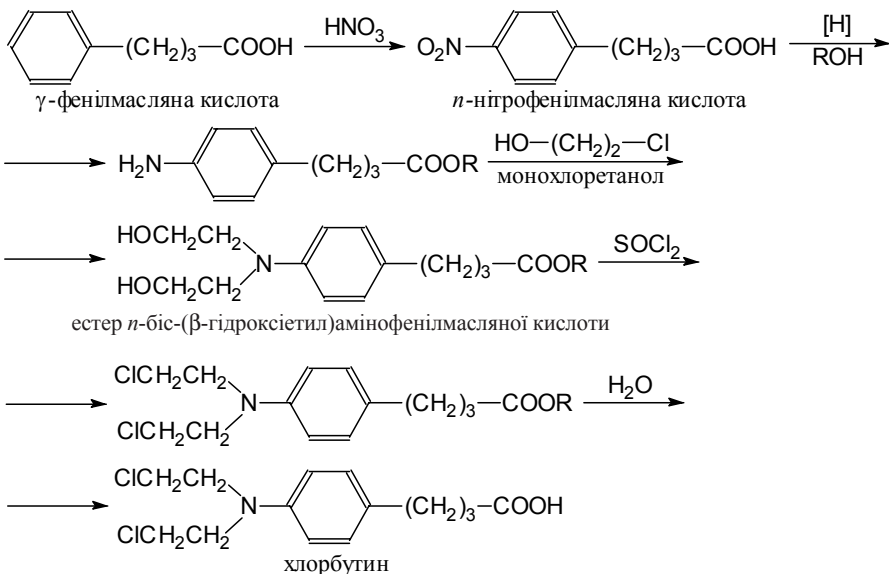
**Застосування.** Цитостатичний засіб. Сарколізин можна використовувати і для регіонарної хіміотерапії; при перфузіях пухлин кінцівок.

**Хлорбутин (Chlorbutinum)  
Chlorambucil\***



3-[*n*-біс-(β-хлоретил)-амінофеніл] масляна кислота

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



**Властивості.** Білий, іноді зі слабким рожевим або жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, ефірі і хлороформі.

### **Ідентифікація:**

1. Лікарський засіб дає характерну реакцію на **хлориди** при кип'ятінні з розчином аргентуму нітрату у присутності етанолу.

2. У пробірку з наважкою лікарського засобу додають калію дихромат у кислоті сульфатній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду й краплею піридину, нагрівають – з'являється синя пляма (див. сарколізин).

### **Кількісне визначення:**

1. Аргентометрія за методом Фольгарда. Лікарський засіб нагрівають з надлишком розчину аргентуму нітрату зі зворотним холодильником. Потім надлишок аргентуму нітрату відтитрують розчином амонію тіоціанату,  $s = 1/2$ .

Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від світла, у прохолодному місці.

**Застосування.** Цитостатичний засіб. Виявляє пригнічуючу дію на кровотворну тканину та гіперплазовані (пухлинні) тканини. Лікарський засіб впливає більш вибірково на лимфоїдну тканину, ніж на гранулоцитарні елементи. Призначають хлорбутин при хронічному лімфолейкозі (переважно при лейкомічних формах), лімфо- і ретикулосаркомі, лімфогрануломатозі, а також при раку яєчників.

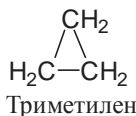
## **Лікарські речовини – похідні аліциклічних сполук (циклоалканів) і терпеноїдів**

До похідних аліциклічних сполук належать поліметиленові вуглеводні, які мають циклічну будову і за своїми хімічними властивостями близькі до алканів.

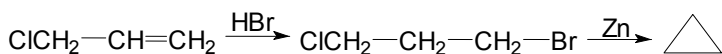
### **Лікарські речовини – похідні циклоалканів**

Із численних похідних циклоалканів у медицині застосовуються циклопропан і похідні адамантану.

## Циклопропан (Cyclopropanum)



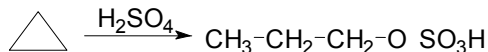
**Добування.** У промислових масштабах з алілхлориду:



**Властивості.** Безбарвний горючий газ з характерним запахом, що нагадує запах петролейного ефіру, їдкий на смак. Температура кипіння (при 760 мм рт. ст.) 34,50 °С. З повітрям, киснем, нітрогену (I) оксидом утворює суміші, що вибухають при контакті з полум'ям, іскрою та іншими джерелами займання. Ці суміші можуть мимоволі вибухати також під високим тиском.

**Випробування на чистоту.** Досліджують на наявність домішок кислот або лугів, карбону (II) оксиду, спирту, води, ненасичених сполук, галогенів.

**Кількісне визначення.** Циклопропан визначають у приладі Гемпеля, поглинальним розчином є сульфатна кислота, з якою газ активно взаємодіє з розкриттям циклу:



За об'ємом поглиненого кислотою газу визначають кількісний вміст циклопропану. Повинно поглинутися не менше 99 % газу.

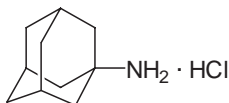
Перед проведенням випробування на чистоту і кількісний вміст балон із циклопропаном витримують протягом 6 годин при 25 °С.

**Зберігання.** У прохолодному місці в сталевих балонах місткістю 1–2 л, пофарбованих в оранжевий колір, з етикеткою “Обережно – циклопропан – вогнебезпечно”.

До роботи з газом допускається персонал, що пройшов спеціальну підготовку.

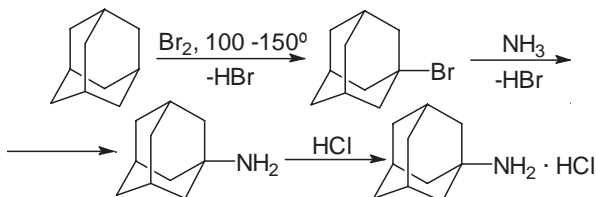
**Застосування.** Циклопропан (в суміші з киснем) нині рідко використовується як засіб для інгаляційного наркозу.

**Мідантан (Midantanum)**  
**Amantadine hydrochloride\***



1-аміноадамнтану гідрохлорид

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:

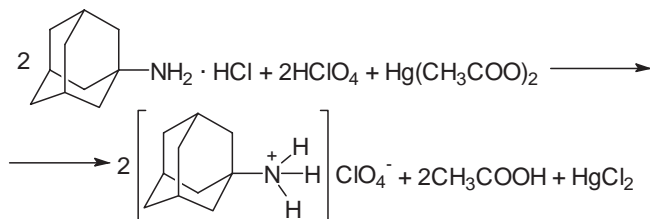


**Властивості.** Білий кристалічний порошок з легким запахом, гіркий на смак. Розчинний у воді та хлороформі, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. При кип'ятінні з натрію гідроксидом розкладається з виділенням амоніаку, пари якого змінюють забарвлення червоного лакмусового папірця.
2. Основа лікарського засобу – 1-аміноадамнтан – утворює осад жовтуватого кольору з розчином 2-нітроіндантіону-1,3.
3. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ :



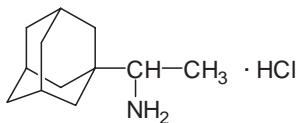
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У сухому місці.

**Застосування.** Антипаркінсонічний засіб.

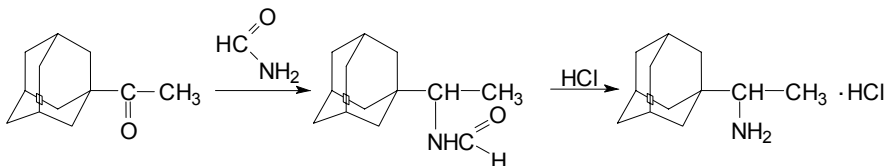


## Ремантадин (Remantadinum) Rimantadine hydrochloride\*



α-метил-1-адамантилметиламіну гідрохлорид

**Добування.** Шляхом відновлювального амінування адамантилметилкетону формамідом.



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Важкорозчинний у воді, розчинний у спирті, легкорозчинний у хлороформі.

### Ідентифікація:

1. Розчин лікарського засобу під дією натрію нітропрусиду в присутності ацетону і натрію карбонату набуває фіолетового забарвлення.
2. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

**Кількісне визначення.** Проводять аналогічно мідантану.

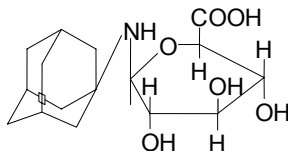
**Зберігання.** У сухому місці.

**Застосування.** Ремантадин має виражену активність проти вірусів грипу А, проявляє антитоксичну дію при грипі, викликаному вірусом В.

Вживається з метою раннього лікування і профілактики грипу в період епідемій.

Неефективний при інших гострих респіраторних вірусних інфекціях.

## Глудантан (Gludantanum)



Глюкуронід 1-аміноадамantanу

**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Важко розчинний у воді, мало розчинний у спирті.

**Ідентифікація:**

1. Взаємодія з мідно-тартратним реактивом (реактивом Фелінга) (відновні властивості глюкоуронової кислоти).

2. З натрію нітропрусидом у присутності ацетону і натрію карбонату утворюється зелене забарвлення.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

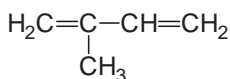
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антипаркінсонічний засіб.

---

## Лікарські речовини – похідні терпеноїдів

Терпеноїдами називають вуглеводні та їх оксигеновмісні похідні (спирти, альдегіди, кетони та ін.), що входять до складу ефірних олій рослин і смол хвойних дерев, в основі молекули яких лежить вуглеводень ізопрен – 2-метилбутадієн-1,3:

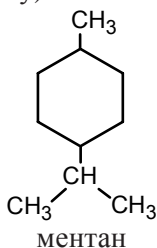


Загальна сумарна формула всіх терпенів є кратною від  $\text{C}_5\text{H}_8$ , тобто  $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ .

Терпени можуть мати ациклічну й циклічну будову. У медичній практиці застосовують похідні моноциклічних та біциклічних терпенів.

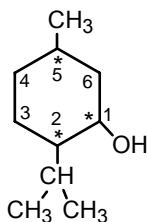
## Лікарські засоби моноциклічних терпеноїдів

За своєю структурою моноциклічні терпеноїди є похідними метилізопропілциклогексану (ментану):



До лікарських засобів, похідних моноциклічних терпеноїдів, належать ментол, валідол, терпінгідрат.

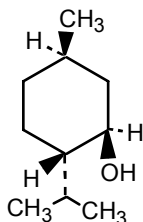
### Ментол рацемічний (*Mentholum racemicum*) (ДФУ)



Це суміш рівних частин (1R,2SR,5RS)–5-метил-2-(1-метилетил)-циклогексанолу.

Молекула ментолу містить 3 асиметричних атоми карбону, тобто існує  $2^3 = 8$  оптично активних ізомерів і 4 рацемати.

### Левоментол (*Levomentholum*) (ДФУ)



(1R,2S,5R)–5-метил-2-(1-метилетил)циклогексанол

Левоментол (ментол) зустрічається в ефірній олії перцевої м'яти у вільному стані і частково у вигляді естеру оцтової кислоти.

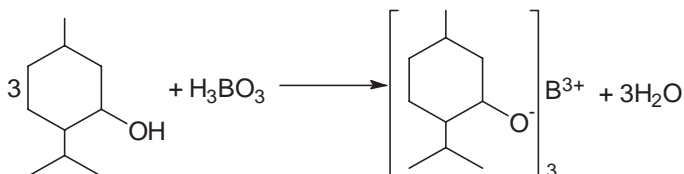
Вміст ментолу в ефірній олії залежить від сорту м'яти і місця та умов її зростання.

#### Добування:

1. Існує декілька методів виділення ментолу з ефірної м'ятної олії:

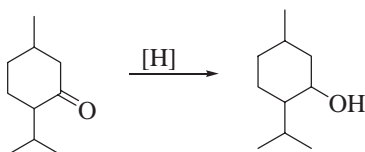
а) метод виморожування застосовується для ефірної олії з вмістом ментолу до 80 %. При фракційній перегонці м'ятної олії виділяють фракцію, яка кипить при 208–212 °С, при охолодженні її до –20 °С виділяють кристали ментолу;

б) боратний метод використовують для сортів м'ятної олії, де вміст ментолу становить 50–60 %. Ефірну олію нагрівають з кислотою борною під зниженим тиском:

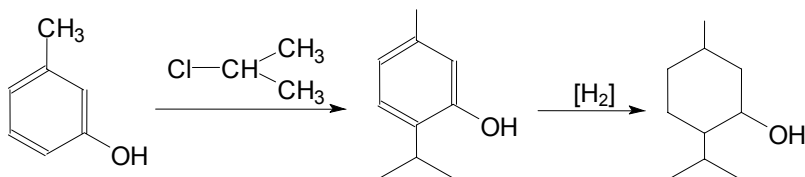


Отриманий ментиловий естер борної кислоти має високу температуру кипіння, що дозволяє відділити його від інших компонентів м'ятної олії. Потім при перегонці естеру з водяною парою в результаті гідролізу одержують ментол.

2. Синтезувати ментол (рацемат) можна відновленням ментону, який міститься в м'ятній олії:



3. У промисловості ментол (рацемат) отримують при взаємодії *m*-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням тимолу під тиском у присутності каталізаторів:



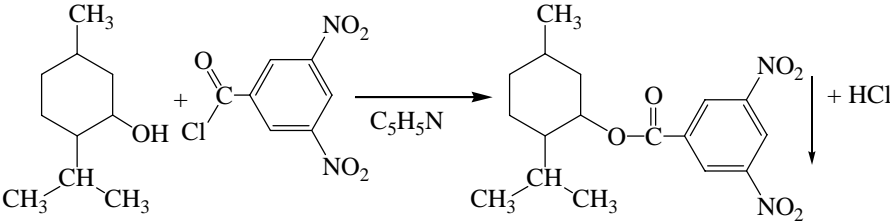
**Властивості.** Кристалічний порошок, сипкий або у вигляді агломератів; призматичні або голчасті безбарвні блискучі кристали з сильним запахом перцевої м'яти і смаком, що холодить. Леткий при кімнатній температурі (плавиться при температурі близько 34 °С), переганяється з водяною парою. Практично нерозчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 %-ному спирті, ефірі і петролейному ефірі, легко розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі, дуже мало розчинний у гліцерині. З камфо-

рою, тимолом, фенолом, резорцином, хлоралгідратом утворює евтектичні суміші.

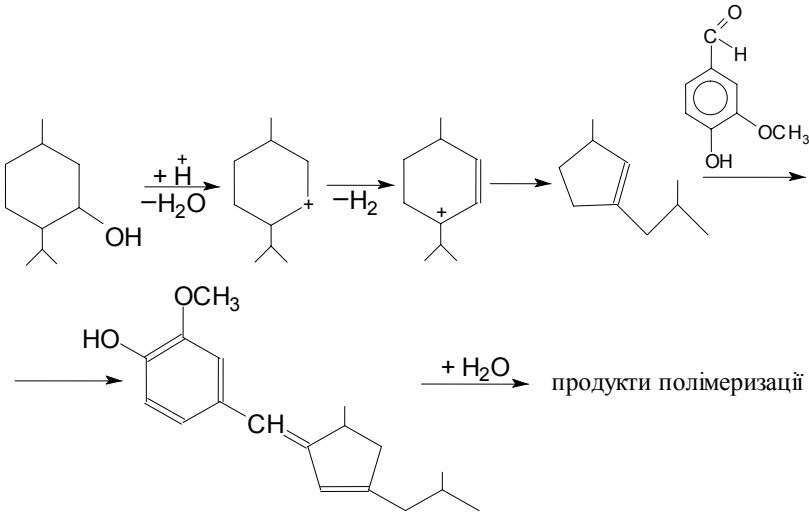
**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: питоме оптичне обертання, тонкошарова і газова хроматографії.

2. За реакцією утворення естеру з динітробензоїлхлоридом у присутності безводного піридину, який ідентифікують за температурою плавлення:



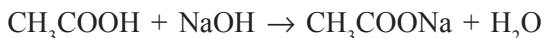
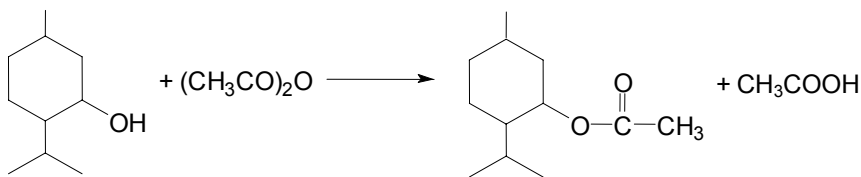
4. Нефармакопейна реакція. При дії розчину ваніліну в кислоті сульфатній концентрованій спостерігається жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне:



**Кількісне визначення.** ДФУ не вимагає проведення кількісного визначення субстанції.

Кількісний вміст ментолу можна визначити методом ацетилювання, зворотного титрування.

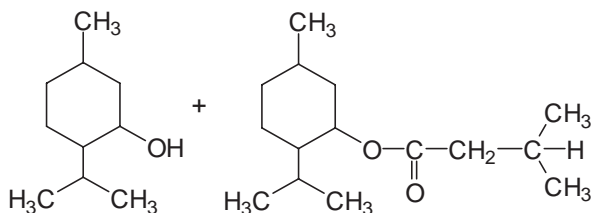
Лікарський засіб ацетилюють оцтовим ангідридом у середовищі безводного піридину (при нагріванні зі зворотним холодильником). Надлишок оцтового ангідриду розкладають водою до оцтової кислоти і титрують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний досвід,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі, у прохолодному місці.

**Застосування.** Зовнішньо як знеболювальний, слабкий антисептичний засіб при невралгіях, міалгіях, сверблячих дерматозах, мігрені, запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів; внутрішньо як заспокійливий, рефлекторний судинорозширювальний засіб при легких формах стенокардії.

### Валідол (Validolum)



25–30 %-ний розчин ментолу в ментиловому естері ізовалеріанової кислоти

**Добування.** За реакцією естерифікації ментолу ізовалеріановою кислотою одержують ментиловий естер ізовалеріанової кислоти, у якому розчиняють ментол.

**Властивості.** Прозора масляниста рідина із запахом ментолу. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у спирті.

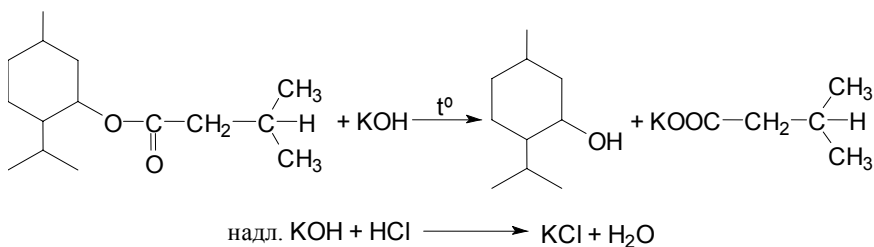
**Ідентифікація:**

1. Реакція на ментол з розчином ваніліну в кислоті сульфатній концентрованої.

2. Густина 0,894–0,907 г/см<sup>3</sup>.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, зворотне титрування.

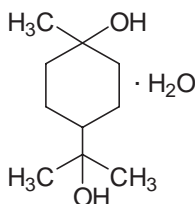
Визначають вміст ментилового естеру ізовалеріанової кислоти шляхом гідролізу спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У прохолодному місці, у закупореній тарі.

**Застосування.** Як засіб, що заспокійливо діє на ЦНС, має помірну рефлекторну судинорозширювальну дію. Призначають при стенокардії, неврозах, морській і повітряній хворобах.

**Терпінгідрат (Terpinum hydratum)**



*n*-Ментандіол-1,8-гідрат







2. При випаровуванні терпінгідрату досуха зі спиртовим розчином феруму (III) хлориду у фарфоровій чашці з'являється одночасно в різних місцях карміново-червоне, фіолетове, зелене забарвлення, а при додаванні до охолодженого залишку бензолу – синє.

3. Температура плавлення 115–117 °С.

**Кількісне визначення.** Для субстанції АНД не передбачає кількісного визначення. Вміст терпінгідрату можна визначити колориметричним методом, який ґрунтується на відновленні фосфорновольфрамової кислоти.

Кількісний вміст терпінгідрату в таблетках визначають **гравіметрично**, екстрагуючи його етанолом. Етанол відганяють, залишок зважують.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

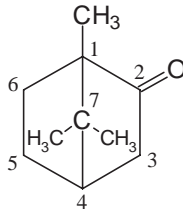
**Застосування.** При хронічних бронхітах як відхаркувальний засіб.

## Лікарські засоби – похідні біциклічних терпеноїдів

Біциклічні монотерпеноїди – це сполуки, які складаються з двох конденсованих неароматичних циклів.

До лікарських засобів, похідних біциклічних терпеноїдів, належать, зокрема, камфора, бромкамфора, кислота сульфокамфорна.

### Камфора рацемічна (*Camphora racemica*) (ДФУ)



(1*RS*,4*SR*)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он

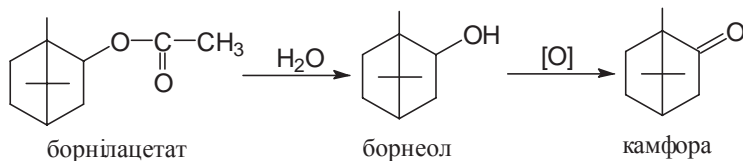
Камфора входить до складу ефірних олій рослин-камфороносів – камфорного лавра, камфорного базиліка, деяких видів полину, шавлії, розмарину. Камфора має два асиметричних атоми карбону.

З медичною метою застосовується правообертальна *d*-камфора, отримана з камфорного дерева *Cinnamomum camphora*; лівообертальна синтетична *l*-камфора, отримана зі смерекової олії, та камфора рацемічна.

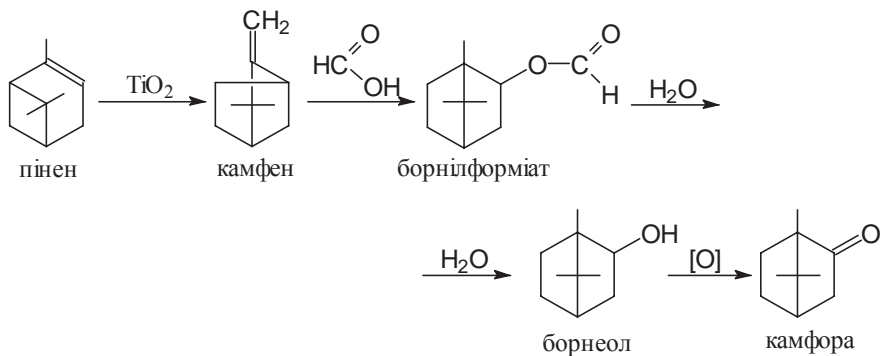
## Добування.

1. Природну *d*-камфору отримують перегонкою з водяною парою з подрібненої деревини камфорного дерева. Потім камфору очищують сублімацією і віджимають на пресах.

2. *l*-Камфору отримують за способом Н. В. Вершиніна. Вихідним продуктом є смерекова олія, яку переганяють з водяною парою зі “смерекових лапок”. Вона складається з борнілацетату (30–40 %), камфену (10–20 %), пінену (10 %) та інших речовин. При температурі вищій за 180 °С виділяють фракцію смерекової олії, яка містить борнілацетат, гідролізують його розчином натрію гідроксиду і потім окиснюють хромовою сумішшю або кислотою нітратною до камфору.



3. Синтетичну рацемічну камфору отримують за методом В. Е. Тіщенко з пінену, що міститься в скипидарі. Пінену фракцію ізомеризують у камфен за допомогою каталізатора – титану (IV) оксиду, а потім при взаємодії з кислотою мурашиною отримують борнілформіат, який гідролізують до борнеолу й окиснюють у камфору:

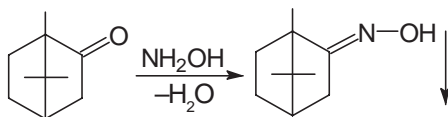


**Властивості.** Кристалічний порошок або пухка кристалічна маса білого кольору, легколетка навіть при кімнатній температурі, з сильним характерним запахом і пряним гіркуватим, потім охолоджуючим сма-

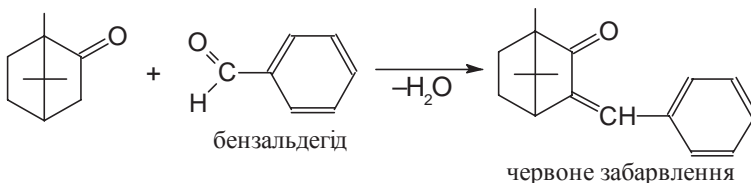
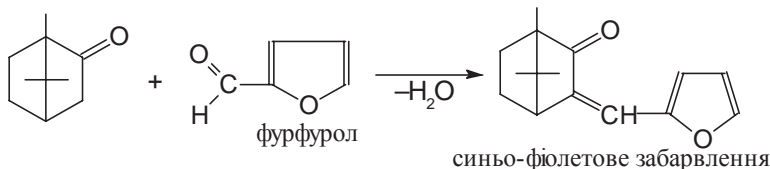
ком. При обережному нагріванні випаровується не обвуглюючись. Мало розчинна у воді, дуже легко розчинна у спирті, ефірі і петролейному ефірі. Легкорозчинна в жирних оліях, дуже мало розчинна у гліцерині. З тимолом, ментолом, фенолом і хлоралгідратом утворює густі рідини (евтектичні суміші).

### Ідентифікація:

1. Температура плавлення камфори рацемічної – 172–180 °С.
2. ІЧ-спектроскопія.
3. Питоме обертання 10 %-ного розчину в етанолі: рацемату – від –0,15° до +0,15°; *d*-форми – від +41° до +44°; *l*-форми – від –39° до –44°.
4. За реакцією з гідроксиламіну гідрохлоридом у присутності натрію ацетату безводного з утворенням кетоксиму, який ідентифікують за температурою плавлення 118–121 °С:

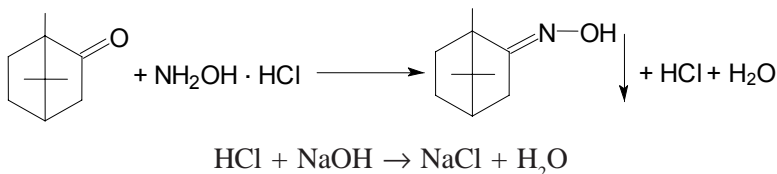


5. Нефармакопейні реакції. Кольорові реакції з альдегідами:



**Кількісне визначення.** Для субстанції ДФУ не передбачає кількісного визначення. Однак з цією метою може бути використана реакція з гідроксиламіном або гідразинами. Наприклад, оксимний спосіб кількісного визначення ґрунтується на взаємодії камфори з гідроксиламіну гідрохлоридом. Нерозчинний у воді оксим визначають гравімет-

рично або титрують еквівалентну кількість кислоти хлористоводневої, що виділилася, розчином натрію гідроксиду, індикатор – бромтимоловий синій,  $s = 1$ :

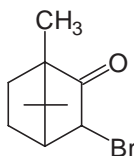


Камфора може бути кількісно визначена також колориметрично за продуктами реакції з альдегідами.

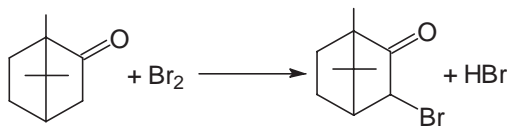
**Зберігання.** У добре закупорених банках, у прохолодному місці.

**Застосування.** Стимулятор ЦНС і кардіотонічний засіб для комплексної терапії гострої і хронічної серцевої недостатності, при колапсі, пригніченні дихання, отруєнні снодійними та наркотичними засобами. Камфора рацемічна застосовується тільки зовнішньо як подразнюючий та антисептичний засіб.

### Бромкамфора (Bromcamphora)



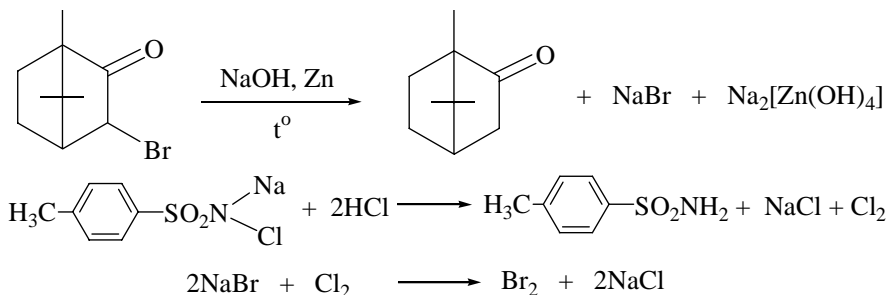
**Добування.** Дією броду на камфору. Реакцію проводять у середовищі хлороформу або хлоралгідрату, розчинник відганяють, а бромкамфору перекристалізують:



**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок з камфорним запахом і смаком. Дуже мало розчинний у воді, легко – у спирті, ефірі, хлороформі та жирних оліях.

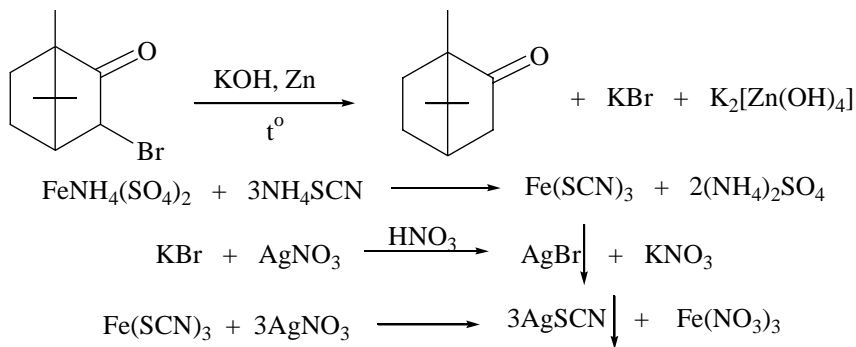
## Ідентифікація:

1. Після нагрівання бромкамфори з натрію гідроксидом і цинковим пилом у фільтраті виявляють броміди за реакцією з хлораміном:



2. Температура плавлення 74–76 °С.

**Кількісне визначення.** Аргентометрія за модифікованим методом Фольгарда після кип'ятіння з 30 %-ним розчином калію гідроксиду і цинковим пилом. До реакційної суміші додають нітратну кислоту 0,1 мл титрованого розчину амонію тіоціанату, феруму (III) амонію сульфат і титрують розчином аргентуму нітрату до зникнення червоного забарвлення,  $s = 1$ :

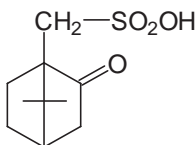


Від об'єму розчину аргентуму нітрату, витраченого на титрування, віднімають 0,1 мл розчину амонію тіоціанату.

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Як засіб, що заспокійливо діє на ЦНС, поліпшує серцеву діяльність.

## Кислота сульфокамфорна (Acidum sulfocamphoratum)

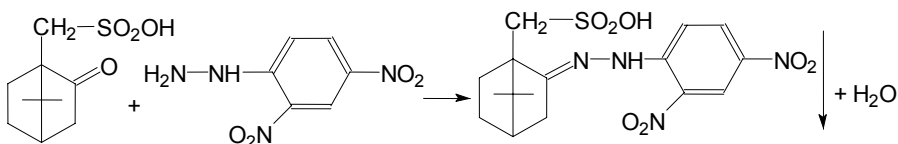


**Властивості.** Білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді і спирті, малорозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

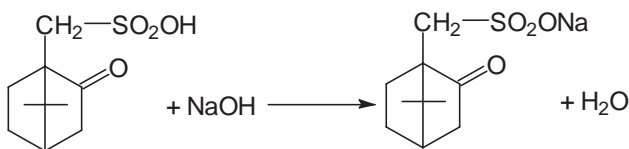
1. Присутність сульфогрупи встановлюють після мінералізації лікарського засобу з сумішшю натрію карбонату і натрію нітрату. Сульфати, що утворилися, виявляють за реакцією з розчином барію хлориду.

2. Наявність кетогрупи підтверджують за утворенням жовто-оранжевого осаду гідразону при взаємодії з розчином 2,4-динітрофенілгідразину:



3. Температура плавлення 192–195 °С, питоме обертання від –20 °С до –24 °С (10 % водний розчин).

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ :



Кислота сульфокамфорна є складовою частиною розчину **сульфокамфокаїну** (*Sulfocamphocainum 10 % pro injectionibus*).

Склад:	кислоти сульфокамфорної	49,6 г
	основи прокаїну	50,4 г
	води для ін'єкцій	до 1 л

Отримана безбарвна або ледь жовтувата прозора рідина має рН 4,2–5,8 і дає позитивну реакцію на сульфо- і кетогрупу кислоти сульфокамфорної. Під дією розчину натрію гідроксиду виділяється маслянистий осад основи прокаїну, який після екстракції хлороформом дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

При кількісній оцінці методом алкаліметрії встановлюють вміст кислоти сульфокамфорної та нітритометричним методом визначають основу прокаїну.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Фармакологічна дія аналогічна камфорі, але в зв'язку з легкою розчинністю у воді лікарський засіб швидко всмоктується. Показаний при гострій серцевій і дихальній недостатності, при кардіогенному шоці та ін.

---

---

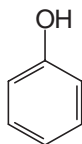
## АРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ

---

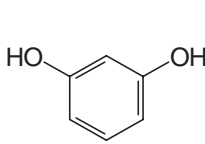
---

### Лікарські речовини – похідні фенолів

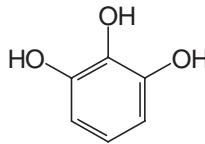
Феноли – похідні ароматичних вуглеводнів, які містять у молекулі одну або декілька гідроксильних груп, безпосередньо пов'язаних з ароматичним ядром. За кількістю гідроксильних груп розрізняють одно-, дво- та триатомні феноли:



фенол



резорцин



пірогалол

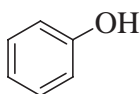
Хімічні властивості фенолів зумовлені як наявністю в молекулі гідроксильної групи з рухливим атомом гідрогену, так і ароматичними властивостями бензольного ядра. Кислотні властивості у фенолів виражені сильніше, ніж у спиртів, внаслідок взаємодії електронної пари ато-

ма оксигену гідроксильної групи з  $\pi$ -електронами ароматичного кільця бензолу. З розчинами лугів вони утворюють феноляти:



Розчини фенолятів у воді дуже гідролізовані і нейтралізуються навіть карбону (IV) оксидом ( $\text{CO}_2$ ). Тому карбонати лужних металів не взаємодіють з фенолами. Цим феноли відрізняються від кислот. У медичній практиці застосовують лікарські засоби: фенол, тимол, резорцин, фенолфталеїн, ксероформ, нітрофунгін, оксолін.

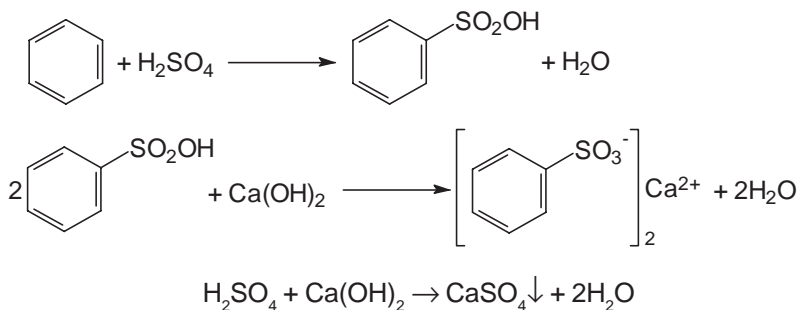
### Фенол (Phenolum) (ДФУ)



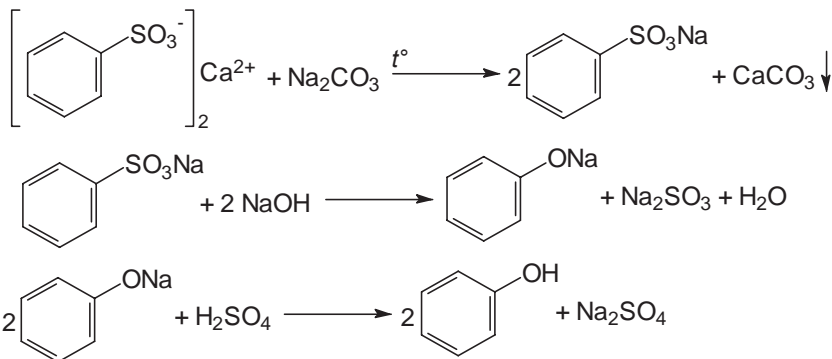
#### Добування:

1. Із кам'яновугільної смоли.
2. Синтетичний спосіб.

Бензол обробляють кислотою сульфатною концентрованою, отримують бензолсульфокислоту, реакційну масу нейтралізують кальцію гідроксидом, фільтрують. Фільтрат обробляють натрію карбонатом, знову фільтрують, випаровують і натрію бензолсульфонат сплавляють з натрію гідроксидом. Отриманий натрію фенолят обробляють кислотою сульфатною:





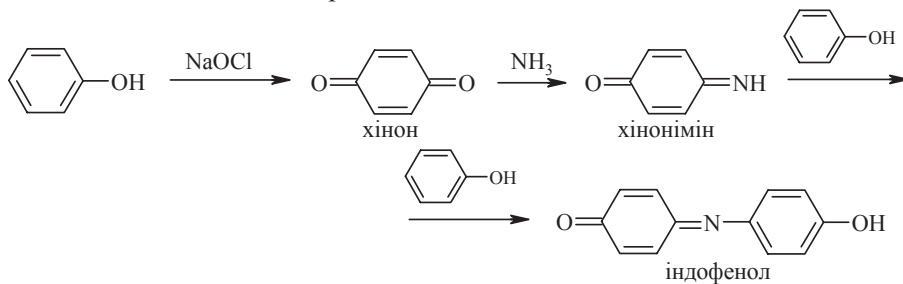


Фенол очищують перегонкою, відбираючи фракцію, яка кипить при температурі 178–182 °С.

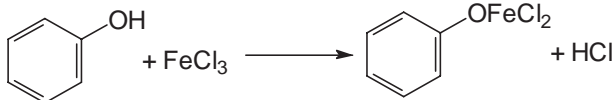
**Властивості.** Безбарвні, блідо-рожеві або блідо-жовтуваті кристали або кристалічна маса, що розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легко розчинний у 96 %-ному спирті, гліцерині, метиленхлориді і маслах. У розчинах лугів та амоніаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабко-кисла. При додаванні невеликої кількості води до кристалічного фенолу він переходить у рідину внаслідок утворення гідрату  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , плавиться при 16 °С.

### Ідентифікація:

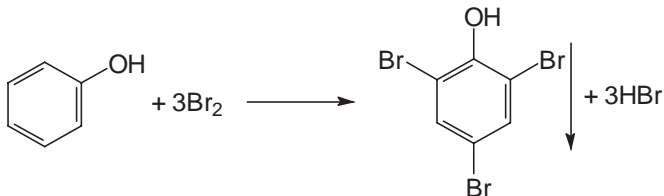
1. Індифенолова реакція. Фенол розчиняють у розчині амоніаку концентрованого і додають розчин натрію гіпохлориту концентрованого – з’являється блакитне забарвлення, що згодом стає інтенсивнішим:



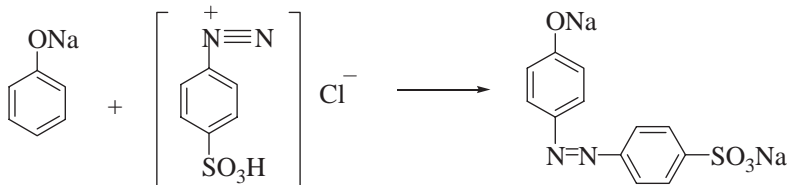
2. Розчин фенолу дає з розчином феруму (III) хлориду фіолетове забарвлення, що зникає при додаванні 2-пропанолу (реакція на фенольний гідроксил):



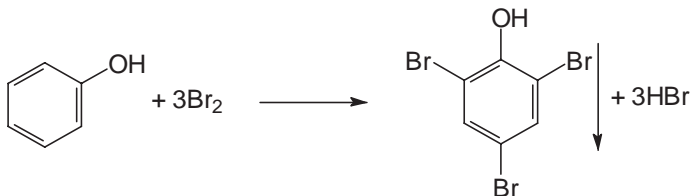
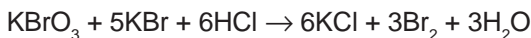
3. Із бромною водою утворює осад трибромфенолу блідо-жовтого кольору (реакція на бензольне ядро):



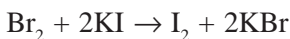
4. Нефармакопейна реакція – реакція азосполучення. Лужний розчин фенолу утворює із солями діазонію забарвлені у вишнево-червоний або оранжево-червоний колір азобарвники, наприклад:

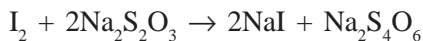


**Кількісне визначення.** Броматометрія, зворотне титрування. У склянку з притертою пробкою до розчину наважки додають надлишок титрованого розчину бромід-бромату, підкислюють кислотою хлористоводневою, перемішують і залишають на деякий час:



Надлишок калію бромату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль хлороформ – додають в кінці титрування,  $s = 1$ :



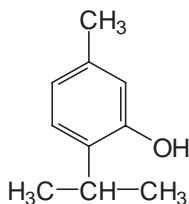


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від світла.

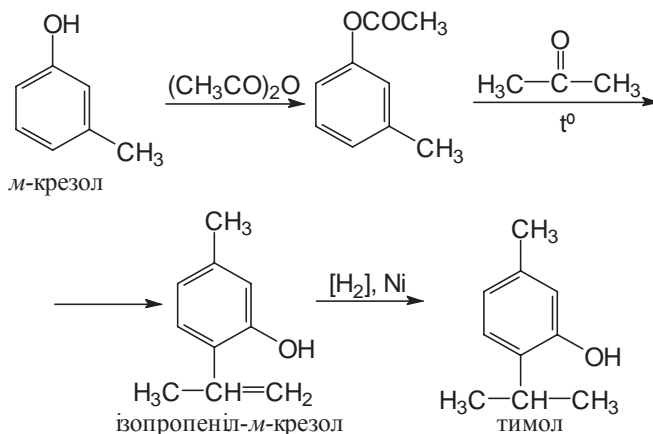
**Застосування.** Антисептик. Чистий фенол викликає опіки. 3–5 % - ний розчин фенолу в гліцерині, 2 % мазь фенолу, «Ферезол» (суміш крезолу і фенолу) застосовують для видалення бородавок, папілом.

### Тимол (Thymolum) (ДФУ)



5-Метил-2-(метилетил)фенол

**Добування.** Синтетичним шляхом з *m*-крезолу:



**Властивості.** Безбарвні кристали або кристалічний порошок з характерним запахом, пряно-пекучий на смак. Дуже мало розчинний у воді, дуже легко розчинний у спирті і ефірі, легкокорозинний в ефірних і жирних оліях, помірно розчинний у гліцерині. Фенольний гідроксил забезпечує лікарській речовині легку розчинність у лугах.

## Ідентифікація:

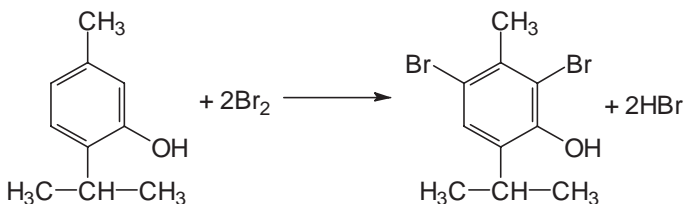
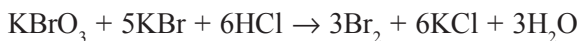
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

2. При нагріванні тимолу з розчином натрію гідроксиду у присутності хлороформу спостерігається фіолетове забарвлення.

3. При розчиненні тимолу в кислоті оцтовій льодяній і додаванні рівних кількостей кислот сульфатної і нітратної концентрованих спостерігається синьо-зелене забарвлення.

**Кількісне визначення.** Броматометрія, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1,5$ .

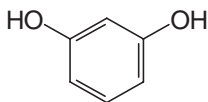
Наважку тимолу розчиняють у розчині натрію гідроксиду, додають калію бромід, надлишок кислоти хлористоводневої і титрують 0,1 М розчином калію бромату до зникнення рожевого забарвлення:



**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

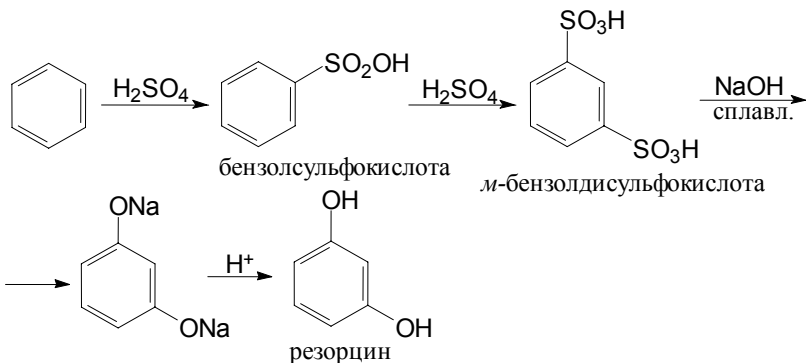
**Застосування.** Антисептичний, антигельмінтний засіб. Входить до складу “Тімоліциду”, “Олігосепту”.

## Резорцин (Resorcinum) (ДФУ)



Бензол-1,3-діол

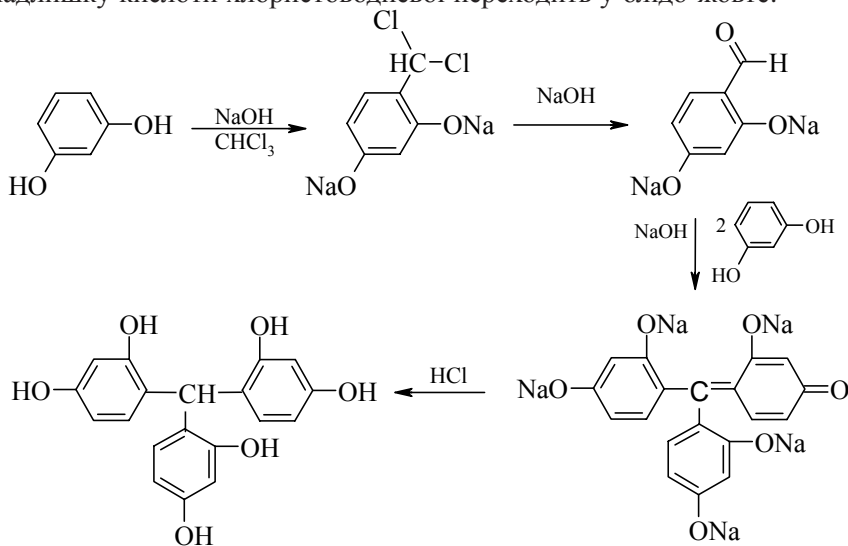
**Добування.** Аналогічно фенолу – сульфуванням і подальшим сплавленням з натрію гідроксидом:



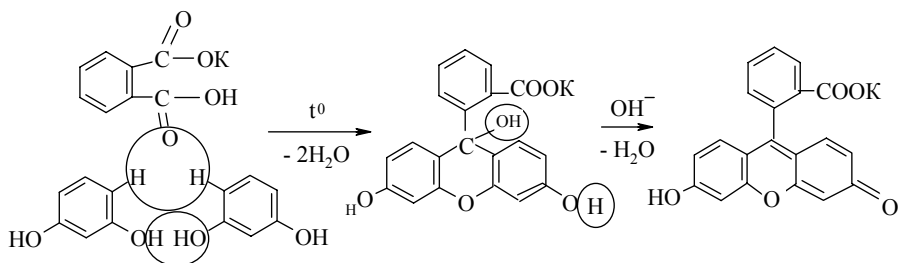
**Властивості.** Кристалічний порошок або кристали, безбарвні чи блідо-рожево-сірого кольору. Червоніють під впливом світла і повітря. Дуже легко розчинний у воді, 96 %-ному спирті, легкокорозинний в ефірі, розчинний в жирах і гліцерині. При нагріванні повністю випаровується.

### Ідентифікація:

1. За температурою плавлення.
2. Отримання ауринового барвника при нагріванні субстанції з хлороформом у присутності розчину натрію гідроксиду концентрованого, з'являється темно-червоне забарвлення, яке при додаванні невеликого надлишку кислоти хлористоводневої переходить у блідо-жовте:



3. Специфічною реакцією є реакція сплавлення його з калію гідрофталатом з утворенням флуоресцеїну, який у лужному середовищі має інтенсивну зелену флуоресценцію:



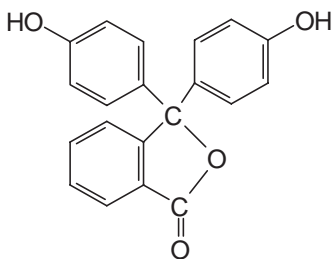
**Випробування на чистоту.** Визначають домішку пірокатехіну.

**Кількісне визначення.** Бромометрія, зворотне титрування,  $s = 1$  (див. фенол).

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у захищеному від дії світла місці.

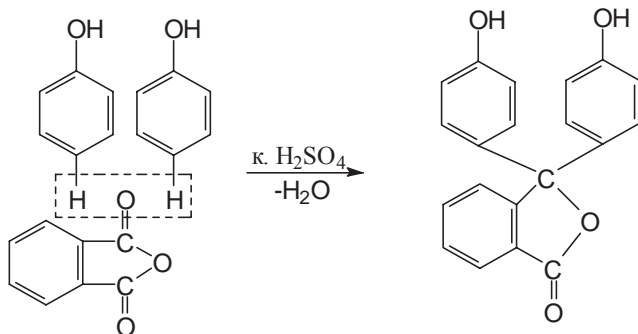
**Застосування.** Антисептичний засіб. Використовують головним чином зовнішньо при шкірних захворюваннях у вигляді мазей 5, 10, 20 % або 2,5 %-них водно-спиртових розчинів.

### Фенолфталеїн (Phenolphthaleinum)



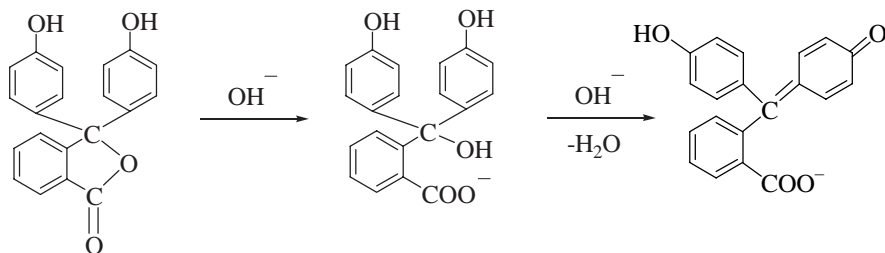
$\alpha,\alpha$ -Ди-(4-гідроксифеніл)-фталід

**Добування.** Шляхом нагрівання фенолу і фталевого ангідриду в присутності водовіднімаючих засобів:

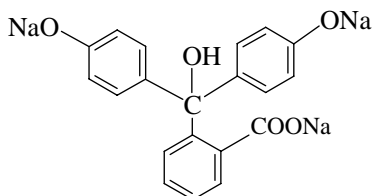


**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий дрібнокристалічний порошок, без запаху і смаку. Дуже мало розчинний у воді та ефірі, розчинний у спирті.

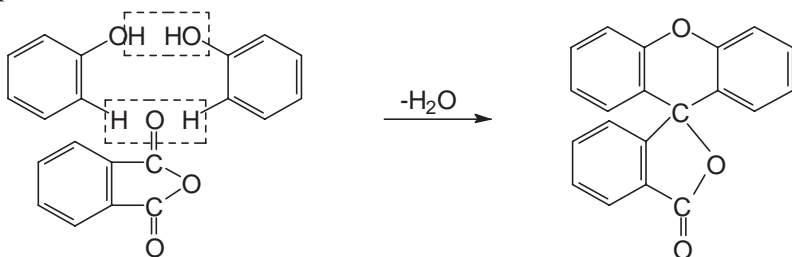
**Ідентифікація:** У лужному середовищі розчин фенолфталеїну забарвлюється в малиновий колір, оскільки відбувається розрив лактонного кільця і утворюється хіноїдна структура:



Інтервал переходу забарвлення фенолфталеїну від безбарвного до малинового знаходиться в межах  $\text{pH} = 8,2\text{--}10,0$ . У сильно лужному середовищі ( $\text{pH} > 12,0$ ) відбувається знебарвлення розчинів фенолфталеїну внаслідок утворення триосновного аніона бензоїдної структури:

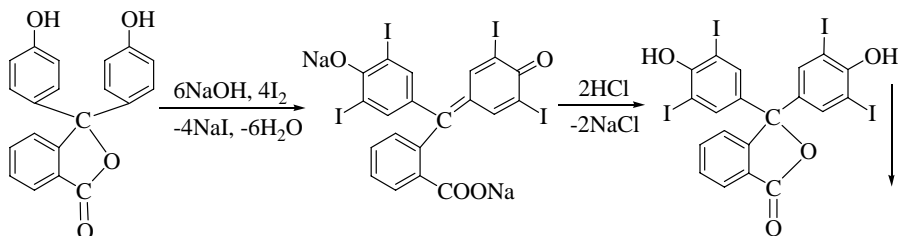


**Випробування на чистоту.** Недопустима домішка флюорану утворюється за рахунок побічної конденсації (в процесі синтезу лікарської речовини):



Утворення каламутного розчину при розчиненні фенолфталеїну в лугах вказує на наявність домішки флюорану.

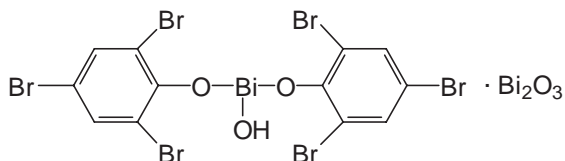
**Кількісне визначення. Гравіметрія.** До лужного розчину лікарської речовини додають розчин йоду, в результаті чого відбувається йодування фенолфталеїну й утворюється сіль тетраіодфенолфталеїну. Отриманий розчин підкислюють кислотою хлористоводневою, осад тетраіодфенолфталеїну відфільтровують, промивають, висушують і зважують:



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Застосовують як проносний засіб при хронічних закрепах, входить до складу таблеток “Пурген”. Індикатор в алкаліметрії.

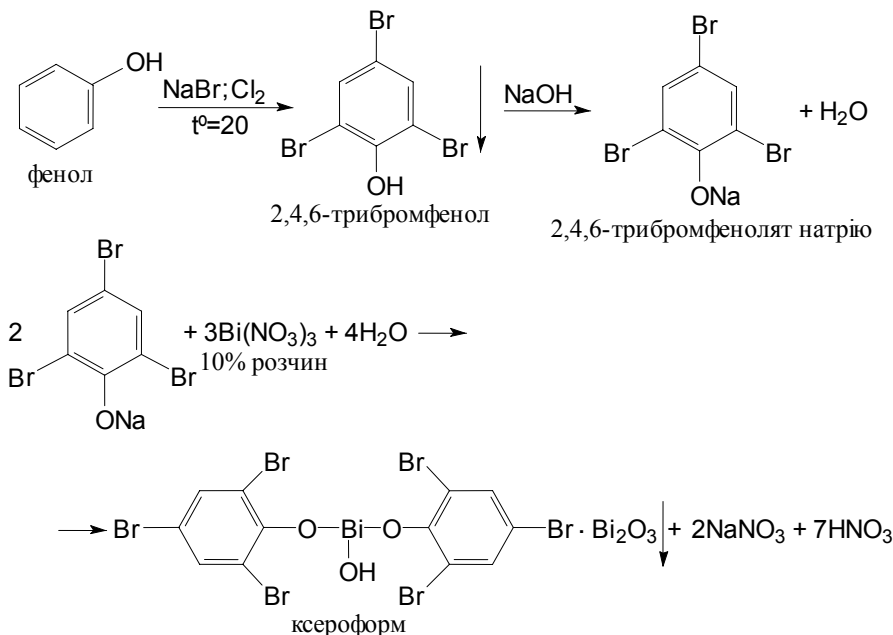
### Ксероформ (Хероформіум)



Бісмуту трибромфенолят основний з бісмуту оксидом



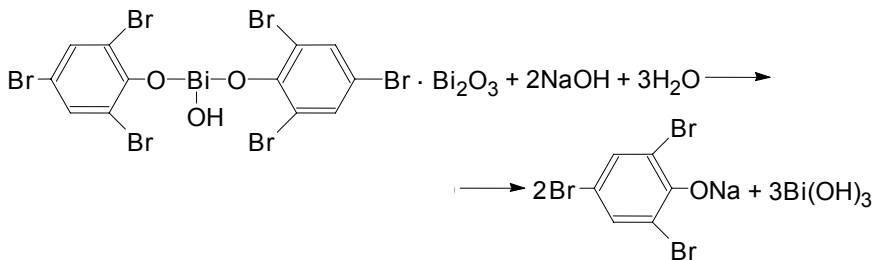
**Добування.** Здійснюють за такою схемою:

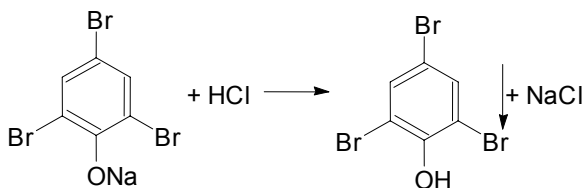


**Властивості.** Дрібний жовтий порошок зі слабким своєрідним запахом. Практично нерозчинний у воді, спирті, ефірі і хлороформі. Розкладається при взаємодії з сильними кислотами та лугами.

### Ідентифікація:

1. Субстанція дає характерні реакції на іони **бісмуту**.
2. Речовину збовтують з розчином натрію гідроксиду, фільтрують і фільтрат підкислюють кислотою хлористоводневою – випадає білий осад трибромфенолу, для якого визначають температуру плавлення:



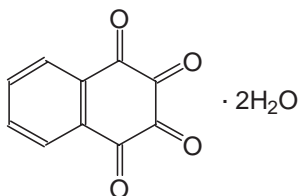


**Кількісне визначення.** Комплексонометрія після мінералізації лікарського засобу з сумішшю кислот нітратної і перхлоратної, індикатор – пірокатехіновий фіолетовий або ксиленоловий оранжевий,  $s = 1/2$  у перерахунку на бісмуту оксид;  $s = 1$  у перерахунку на бісмут (ДФУ) (див. бісмуту нітрат основний).

**Зберігання.** У тарі, що оберігає від дії вологи та світла.

**Застосування.** В'яжучий, антисептичний засіб. Входить до складу мазі Вишневського, пасти Розенталя.

### Оксолін (Oxolinum)



1,2,3,4-Тетраоксо-1,2,3,4-тетрагідронафталіну дигідрат

**Властивості.** Білий або білий з кремовим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді. Водні розчини нестійкі, в лужному середовищі швидко темніють.

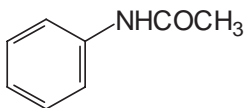
**Ідентифікація:** При нагріванні оксоліну з 30 %-ним розчином натрію гідроксиду з'являється синє забарвлення.

**Застосування.** При вірусних захворюваннях очей, шкіри, при вірусних ринітах та для профілактики грипу.

## Лікарські речовини – похідні ароматичних амінів

Найпростішим аміном ароматичного ряду є анілін, який має здатність знижувати температуру тіла, але внаслідок своєї токсичності у медичній практиці не застосовується.

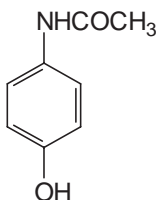
Як жарознижуючий засіб застосовувався ацетанілід (антифебрин). Він менш токсичний, але при тривалому застосуванні також спричиняє отруєння.



ацетанілід

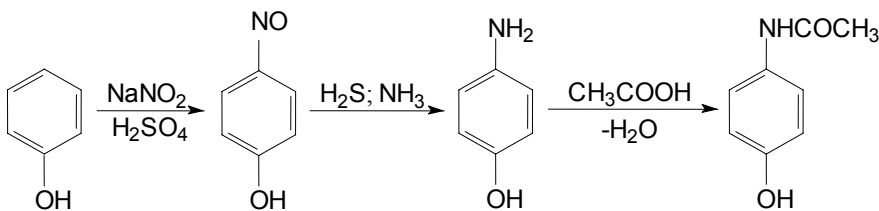
Встановлено, що анілін, який утворюється в результаті гідролізу ацетаніліду, окиснюється в організмі до *n*-амінофенолу. Таке окиснення можна розглядати як захисну реакцію, оскільки *n*-амінофенол менш токсичний і порівняно легко виводиться з організму. У результаті вивчення фармакологічної дії похідних *n*-амінофенолу було синтезовано малотоксичні лікарські засоби парацетамол і фенацетин. Створення нових лікарських засобів на основі дослідження продуктів перетворення аніліну в організмі відомо під назвою “принцип фенацетину”.

### Парацетамол (Paracetamol) (ДФУ) Paracetamol\*



*N*-(4-Гідроксифеніл)ацетамід

**Добування.** Фенол нітروزують натрію нітритом у кислому середовищі. Утворений *n*-нітрозофенол відновлюють гідрогенсульфідом в аміачному середовищі до *n*-амінофенолу, який ацетилюють:

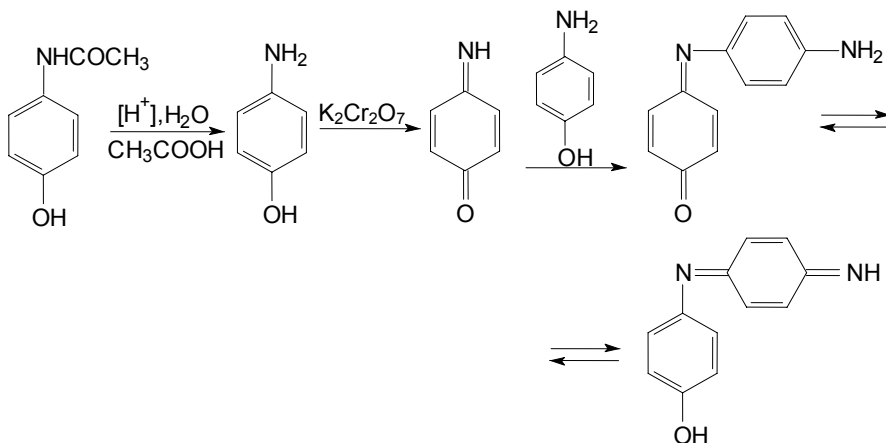


**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті, дуже мало розчинний у метиленхлориді. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

**Ідентифікація:**

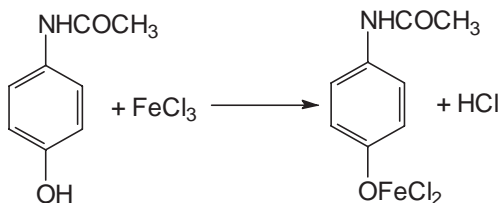
1. Фізико-хімічні методи: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. При кислотному гідролізі утворюється *n*-амінофенол, який окиснюється калію дихроматом до індофенолу фіолетового кольору, що не переходить у червоний:

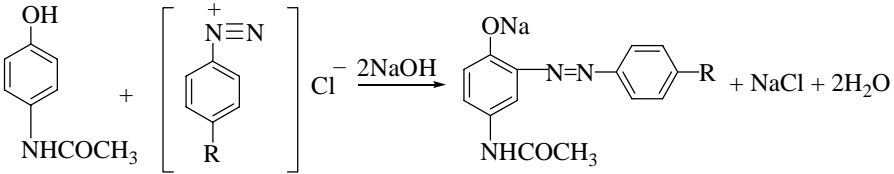


3. Субстанція дає реакцію на ацетил. Нагрівання проводять на відкритому полум'ї.

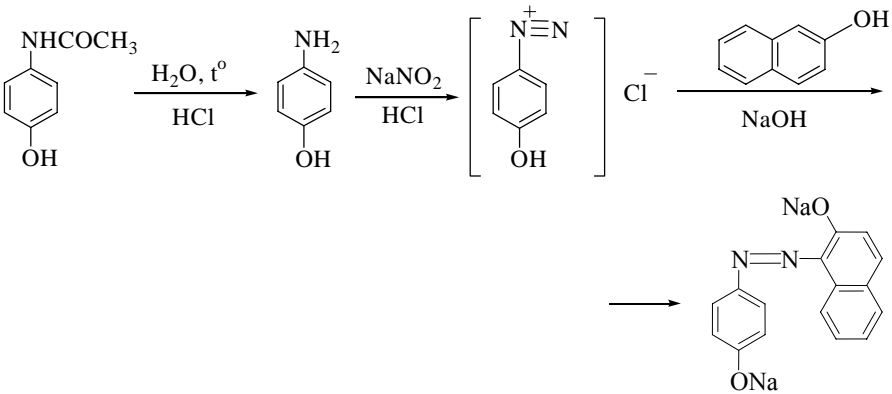
4. Нефармакопейні реакції: а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синьо-фіолетове забарвлення:



б) наявність у молекулі фенольного гідроксилу зумовлює реакцію парацетамолу із солями діазонію – утворюється азобарвник червоного кольору:

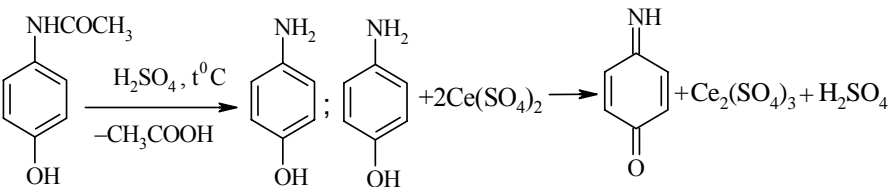


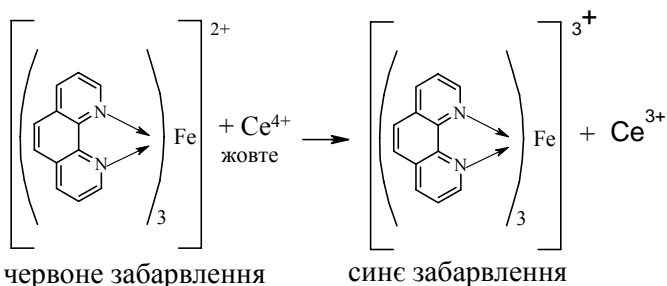
в) після кислотного гідролізу, під час якого утворюється первинна ароматична аміногрупа, лікарська речовина дає реакцію діазотування з наступним азосполученням:



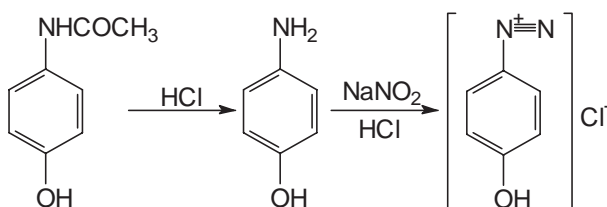
### Кількісне визначення:

1. Цериметрія (ДФУ) після попереднього гідролізу субстанції кислотою сульфатною розведеною. Утворений *n*-амінофенол титрують розчином церію (IV) сульфату, індикатор – фероїн. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1/2$ :

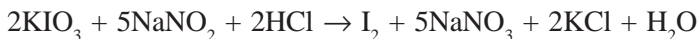




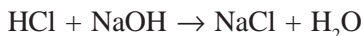
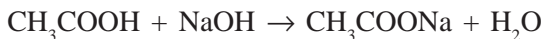
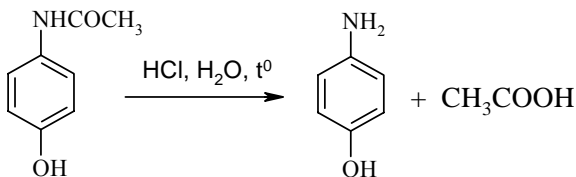
2. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, пряме титрування, індикатор – йодкрохмальний папір,  $s = 1$ :



Точку еквівалентності визначають за посинінням йодкрохмального паперу від надлишкової краплі титранту:



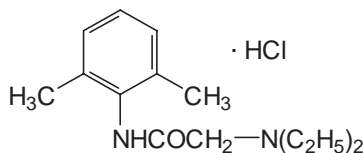
3. Алкаліметрія, пряме титрування після кислотного гідролізу, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід:



**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

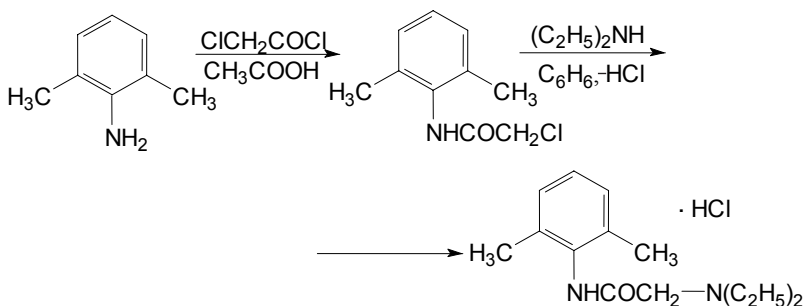
**Застосування.** Жарознижувальний і безпечний засіб.

**Ксикаїн (Xucainum)**  
**Лідокаїн (Lidocainum)**



Діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид

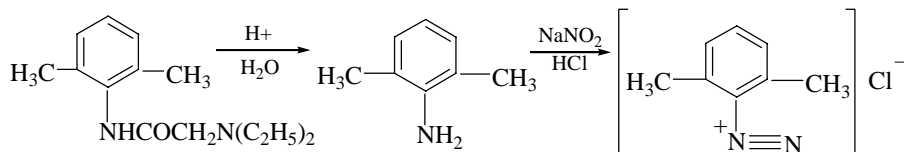
**Добування.** 2,6-Диметиланілін ацилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'яють у бензолі з діетиламіном:

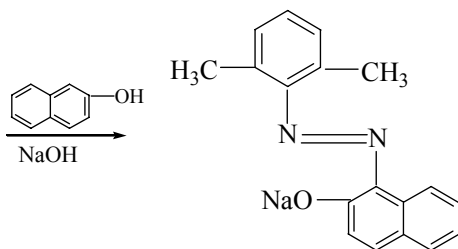


**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок гіркого смаку. Легкорозчинний у воді, спирті і хлороформі, нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При нагріванні лікарського засобу з розчинами лугів або кислот утворюється 2,6-диметиланілін, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу:





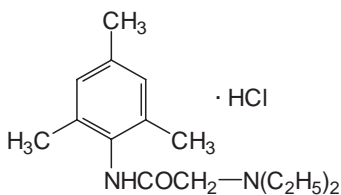
### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .
2. Аргентометрія, зворотне титрування,  $s = 1$ .
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $s = 1$ .
4. Нітритометрія після кислотного гідролізу,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

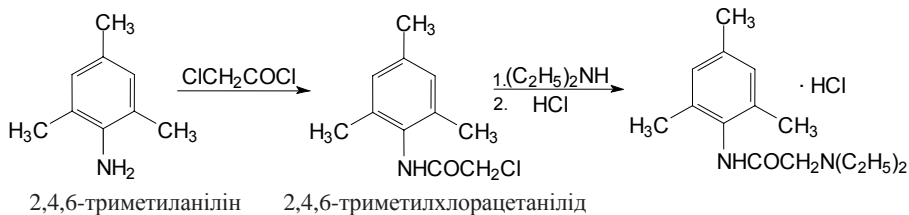
**Застосування.** Місцевий анестетик. На відміну від прокаїну гідрохлориду, не є антагоністом сульфаніламідних лікарських засобів. Має антиаритмічну дію. Входить до складу мазі “Ауробін”, яку застосовують при геморої.

### Тримекаїн (Trimecainum) Trimecaine hydrochloride\*



Діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид

**Добування.** Аналогічно ксикаїну:

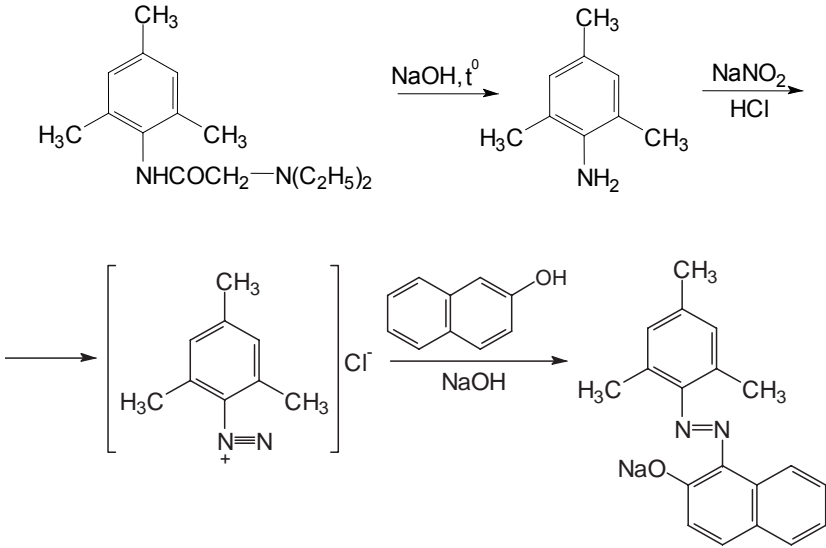




**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у спирті та хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При гідролізі лікарської речовини (кислотному або лужному) утворюється мезидин, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу:



**Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .
2. Аргентометрія, зворотне титрування  $s = 1$ .
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $s = 1$ .
4. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Місцевий анестетик. За силою і тривалістю дії перевершує прокаїну гідрохлорид.

## Лікарські речовини – похідні ароматичних кислот

Ароматичні кислоти – похідні ароматичних вуглеводнів, які містять одну або декілька карбоксильних груп, безпосередньо зв'язаних з ароматичним ядром.

При введенні карбоксильної групи в ароматичний вуглеводень знижується токсичність сполуки, але одночасно з'являється припікаюча дія.

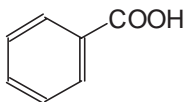
Ароматичні кислоти, зокрема бензойна, трохи сильніші порівняно з оцтовою, що пояснюється ефектом спряження карбоксильної групи з фенільним радикалом.

У медицині ароматичні кислоти застосовуються як слабкі антисептики, а їх солі – як носії специфічних аніонів.

## Лікарські речовини – похідні бензойної кислоти

До лікарських засобів похідних бензойної кислоти належать сама кислота бензойна та її натрієва сіль – натрію бензоат.

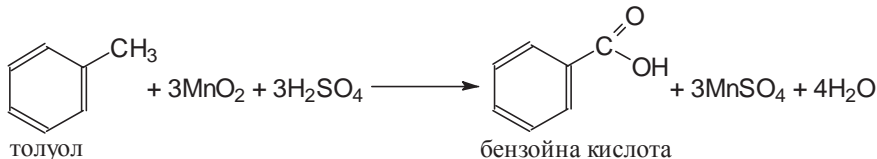
### Кислота бензойна (*Acidum benzoicum*) (ДФУ)



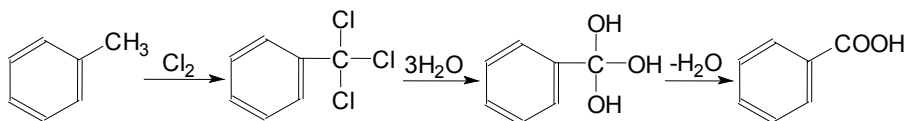
Бензолкарбонова кислота

**Добування.** Кислота бензойна вперше відкрита у бензойній (росноладанній) смолі *Resina Benzoe* в 1608 році. Однак практично її отримують синтетично декількома способами:

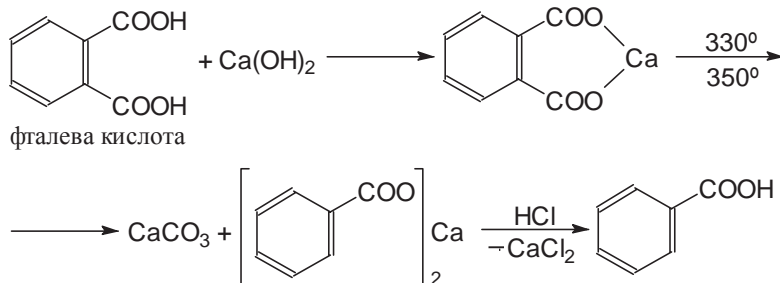
1. Окисненням толуолу:



2. Хлоруванням толуолу з подальшим гідролізом бензотрихлориду:



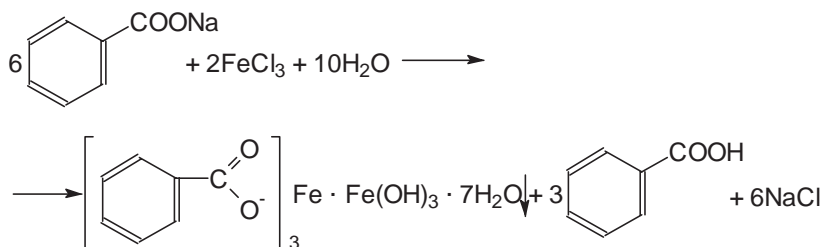
3. Декарбоксілюванням фталевої кислоти:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали без запаху чи з дуже слабким специфічним запахом. При нагріванні сублимується. Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, ефірі і жирних оліях.

**Ідентифікація:**

1. За температурою плавлення.
2. Характерна реакція з феруму (III) хлоридом. Кислоту бензойну розчиняють у розчині натрію гідроксиду (реакція розчину має бути нейтральною). При додаванні розчину феруму (III) хлориду випадає жовто-рожевий осад основного феруму (III) бензоату:



3. Нефармакопейна реакція – з розчином аргентуму нітрату утворюється білий осад.

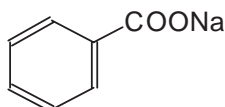
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія у спиртовому середовищі, пряме титрування, індикатор – феноловий червоний,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

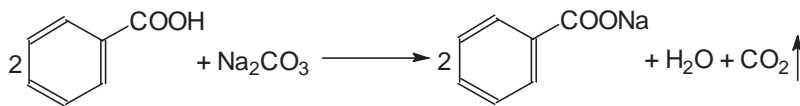
**Застосування.** Зовнішньо як протимікробний і фунгіцидний засіб.

### Натрію бензоат (Natrii benzoas, Natrium benzoicum) (ДФУ)



Натрію бензолкарбоксилат

**Добування.** Розчиненням кислоти бензойної в розчині соди:



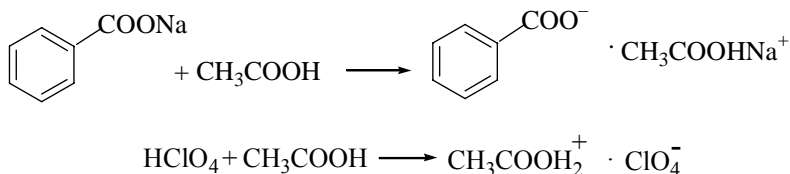
**Властивості.** Кристалічний або гранульований порошок чи пластівці білого кольору, слабо гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, помірно розчинний у спирті 90 %-ному.

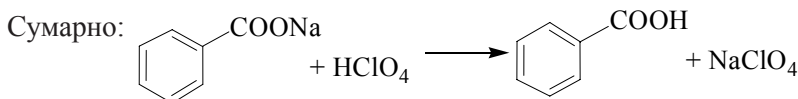
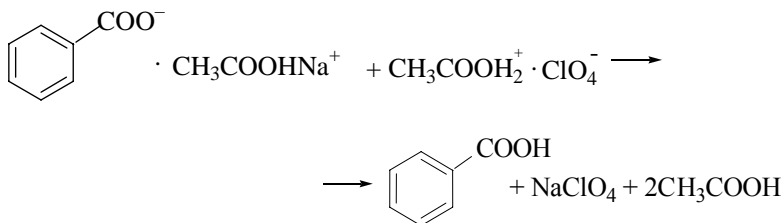
#### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на **бензоати**.
2. Субстанція дає реакцію на **натрій**.

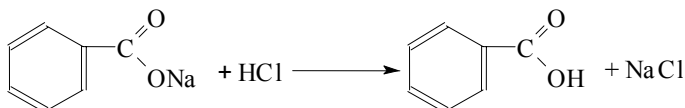
#### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн,  $s = 1$  (ДФУ):





2. Ацидиметрія, пряме титрування в присутності ефіру для екстракції кислоти бензойної, яка може впливати на рН розчину і змінювати забарвлення індикатора раніше точки еквівалентності, індикатор – суміш метилового оранжевого і метиленового синього,  $s = 1$ :

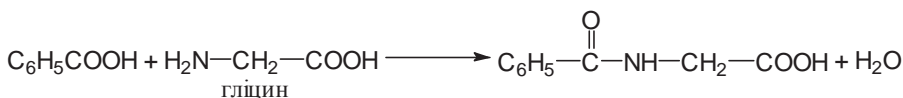


**Зберігання.** У щільно закупореній тарі.

**Застосування.** Перорально як відхаркувальний засіб при бронхітах та інших захворюваннях верхніх дихальних шляхів, у порошках і мікстурах.

Вводять також у вену (15 %-ний розчин) при абсцесі легень, гнійному бронхіті.

Натрію бензоат застосовують також для дослідження антитоксичної функції печінки. Суть методу полягає в тому, що амінооцтова кислота (гліцин), що утворюється в печінці, вступає в реакцію із введеною в організм кислотою бензойною, внаслідок чого утворюється гіпурова кислота. А за кількістю гіпурової кислоти, що виділилася, судять про функціональний стан печінки.

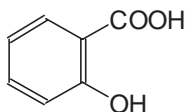


Консервант у харчовій промисловості.

## Лікарські речовини – похідні саліцилової кислоти

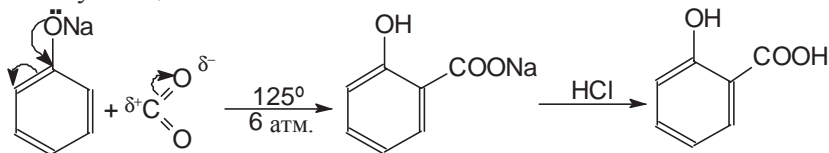
Саліцилова кислота широко розповсюджена в природі. Вона зустрічається в рослинах як у вільному стані, так і у вигляді метилового естеру. В медичній практиці застосовується кислота саліцилова, її натрієва сіль, естери кислоти саліцилової по карбоксильній групі (метилсаліцилат, фенілсаліцилат) і фенольному гідроксилу (кислота ацетилсаліцилова), а також амідовані похідні кислоти саліцилової, такі як саліциламід, оксафенамід.

### Кислота саліцилова (*Acidum salicylicum*)



*o*-Гідроксибензойна кислота

**Добування.** За методом Кольбе, вдосконаленим Шмідтом. Взаємодією твердого натрію феноляту і карбон (IV) оксиду при температурі 125°C. Відбувається реакція електрофільного заміщення в бензольному кільці:

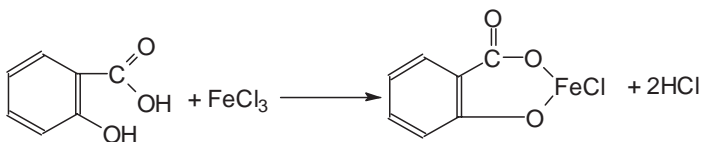


При вищих температурах (250–300 °C) і особливо з калію феноляту утворюється *para*-ізомер.

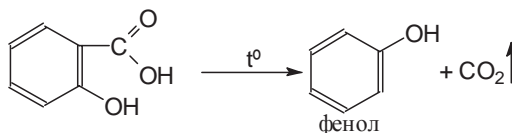
**Властивості.** Білі дрібні голчаті кристали або дрібний кристалічний порошок без запаху. Леткий з водяною парою. При обережному нагріванні сублимується. Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у спирті, ефірі, важкорозчинний у хлороформі.

### Ідентифікація:

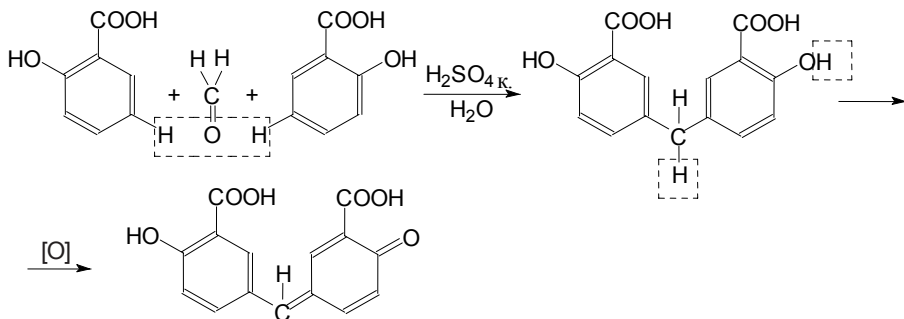
1. Реакція з розчином феруму (III) хлориду – синьо-фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання невеликої кількості кислоти хлористоводневої і зберігається в присутності кислоти оцтової:



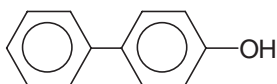
2. При нагріванні кислоти саліцилової понад 160 °С відбувається її декарбосилування з утворенням фенолу (запах). Аби запобігти сублімації, реакцію проводять у присутності солей органічних кислот (натрію цитрату):



3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином формальдегіду у присутності кислоти сульфатної концентрованої (реактив Маркі):



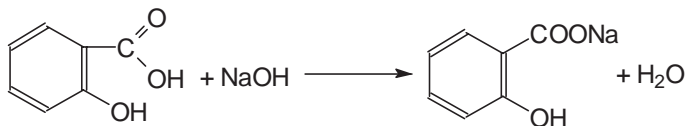
**Випробування на чистоту.** Під час синтезу кислоти саліцилової можуть утворюватися невеликі кількості оксидифенілу:



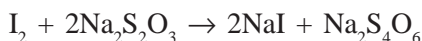
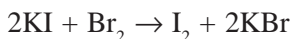
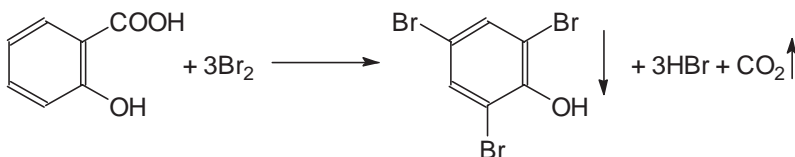
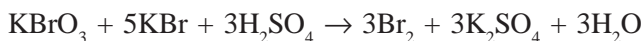
Лікарську речовину розчиняють у розчині натрію карбонату, в якому гідроксидифеніл не розчиняється, його екстрагують ефіром, ефірний шар відділяють, випаровують, залишок зважують.

### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, пряме титрування. Оскільки субстанція малорозчинна у воді, як розчинник використовують спирт, заздалегідь нейтралізований за фенолфталеїном, титрують розчином натрію гідроксиду з тим самим індикатором,  $s = 1$ :



2. Броматометрія, зворотнє титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



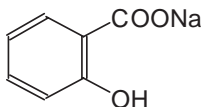
**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептичний, відволікаючий, подразнюючий і кератолітичний засіб.

**Лікарські форми.** *Камфоцин* – лінімент, до складу якого входить кислота саліцилова – застосовується при ревматизмі, артритях.

**Гальманін** – присипка при пітливісті ніг. Кислота саліцилова входить до складу мозольних пластирів.

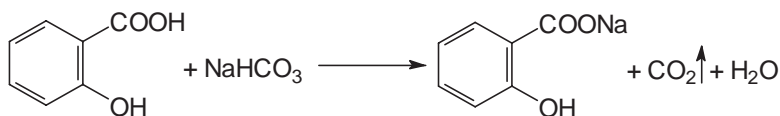
### Натрію саліцилат (*Natrii salicylas*) (ДФУ)



Натрію 2-гідроксибензолкарбоксілат



**Добування.** Взаємодією кислоти саліцилової з натрію гідрокарбонатом або еквівалентною кількістю натрію гідроксиду:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору, або дрібні безбарвні кристали, або блискучі пластівці. Легкорозчинний у воді, помірно розчинний 96 %-ному спирті.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція дає реакції на саліцилати.
3. Субстанція дає реакцію на натрій.

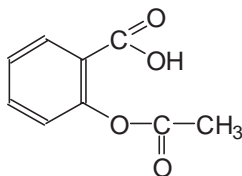
**Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ) (див. натрію бензоат),  $s = 1$ .
2. Ацидиметрія у присутності ефіру,  $s = 1$  (див. натрію бензоат).
3. Броматометрія, аналогічно кислоті саліцилової;  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла, у сухому місці.

**Застосування.** Анальгетичний, жарознижувальний та протизапальний засіб.

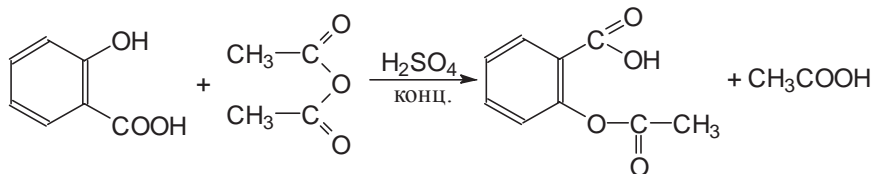
**Кислота ацетилсаліцилова  
(Acidum acetylsalicylicum) (ДФУ)**



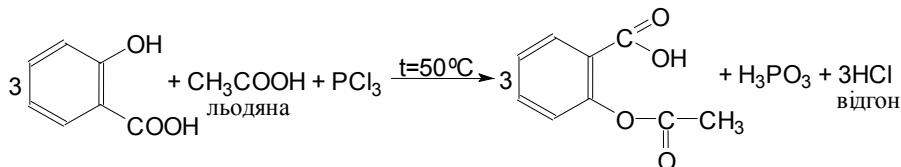
2-(Ацетокси)бензойна кислота

**Добування.**

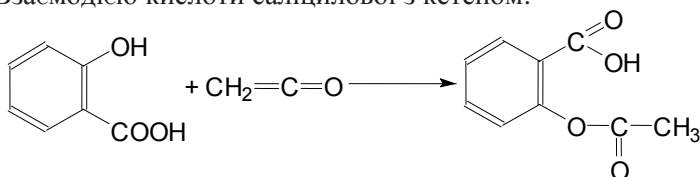
1. Ацетилюванням кислоти саліцилової оцтовим ангідридом:



2. Ацетилюванням кислоти саліцилової кислотою оцтовою в присутності фосфору трихлориду:



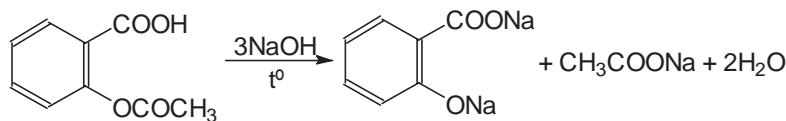
3. Взаємодією кислоти саліцилової з кетеном:



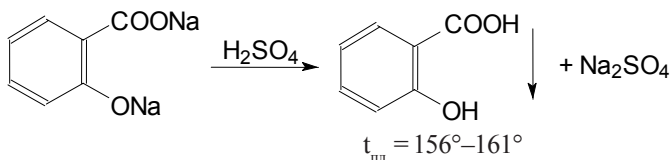
**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Лікарський засіб стійкий у сухому повітрі, у вологому поступово гідролізується з утворенням оцтової і саліцилової кислот. Малорозчинний у воді, легкокорозчинний у 96 %-ному спирті, розчинний в ефірі, розчинах гідроксидів та карбонатів лужних металів.

#### Ідентифікація:

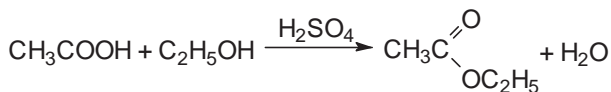
1. ІЧ-спектроскопія.
2. Лікарський засіб піддають лужному гідролізу:



Потім підкислюють кислотою сульфатною розведеною – спостерігається утворення білого кристалічного осаду кислоти саліцилової, який ідентифікують за температурою плавлення (ДФУ):

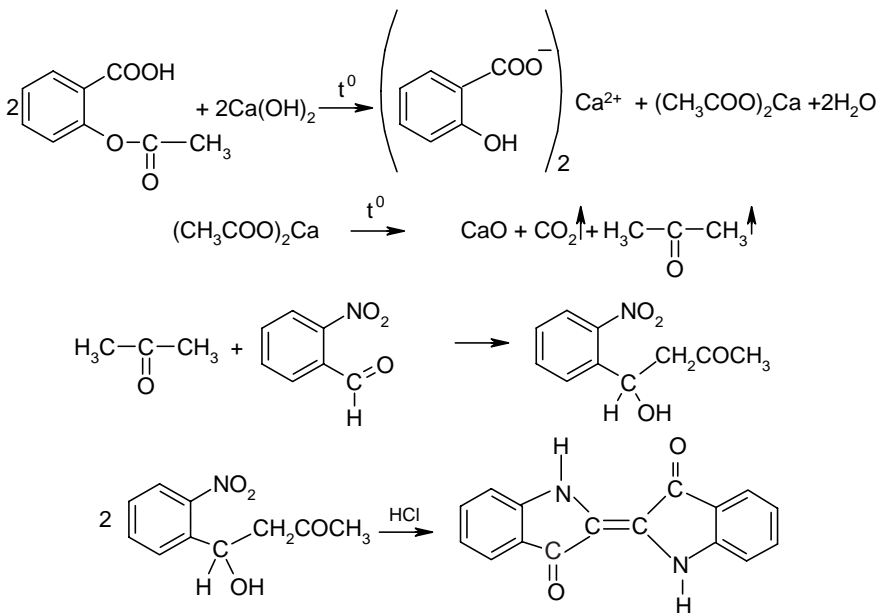


Реакційну суміш фільтрують, до фільтрату додають спирт і кислоти сульфатну концентровану: утворюється оцтовоетиловий естер, який має характерний запах (нефармакопейна реакція):



Кислоту саліцилову, що міститься в осаді, ідентифікують з розчином феруму (III) хлориду за появою фіолетового забарвлення (ДФУ).

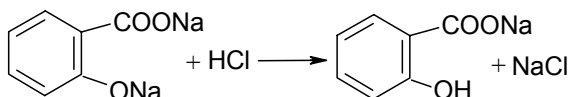
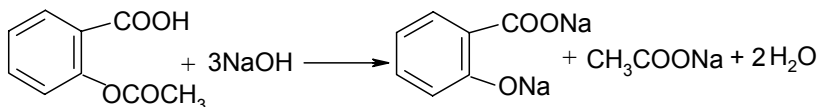
3. При прожарюванні з кальцію гідроксидом утворюється ацетон, пари якого забарвлюють фільтрувальний папір, змочений *o*-нітробензальдегідом, у жовто-зелений, блакитно-зелений, а при змочуванні розчином кислоти хлористоводневої – блакитний колір (ДФУ):



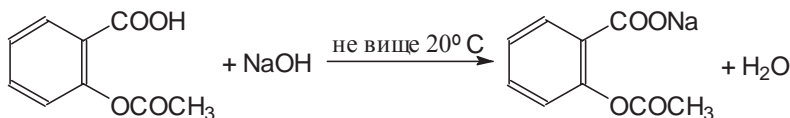
3. Нефармакопейна реакція: кислотний гідроліз. При додаванні кислоти сульфатної концентрованої з'являється запах кислоти оцтової. Якщо потім додати до суміші розчин формальдегіду, виникає рожеве забарвлення (кислота саліцилова).

**Кількісне визначення:**

1. Алкаліметрія, зворотне титрування (ДФУ). Метод ґрунтується на омиленні субстанції розчином натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують кислотою хлористоводневою (індикатор – фенолфталеїн);  $s = 1/2$ . Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті,  $s = 1$ :



При температурі вище  $20^\circ\text{C}$  лікарська речовина може частково гідролізуватися.

3. Броматометрія після гідролізу (див. кислоту саліцилову).

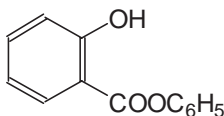
**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Протиревматичний, протизапальний, жарознижувальний, болезаспокійливий засіб, а також для попередження утворення тромбів, при тромбозі судин сітківки, порушенні мозкового кровообігу, для попередження ускладнень і зменшення приступів стенокардії при ішемічній хворобі серця.

*Протипоказання.* Виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки, при порушеннях зсідання крові, у перші три місяці вагітності.

*Лікарські форми.* Цитрамон, Седальгін, Алька-Прим, Тромбо-АСС та інші.

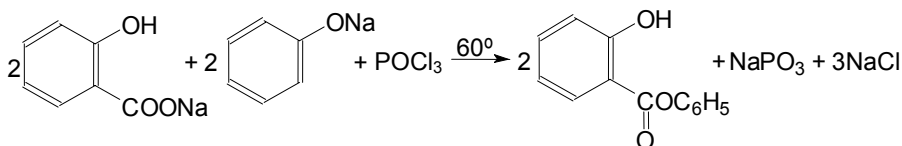
### Фенілсаліцилат (Phenyl salicylas) Салол (Salolum)



Феніловий естер саліцилової кислоти

Салол був синтезований і запропонований як дезінфікуючий засіб шлунково-кишкового тракту М. В. Ненцьким у 1886 році. Покладений в основу цього синтезу принцип називається “принципом салолу”. Він полягає в тому, що активні речовини, які мають подразнюючу або токсичну дію, потрібно вводити не в чистому вигляді, а у вигляді їх естерів. Проходячи через шлунок, салол не змінюється, а в лужному середовищі кишечника гідролізується дуже повільно з утворенням фенолу і саліцилової кислоти, які не накопичуються у великих кількостях, що забезпечує тривалу і м’яку антисептичну дію на кишкову флору. Це положення стосується й інших лікарських засобів аналогічної будови.

**Добування.** На суміш натрію феноляту з натрію саліцилатом діють хлоридом фосфору:

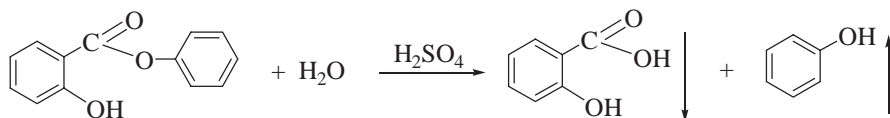


**Властивості.** Білий кристалічний порошок або дрібні безбарвні кристали зі слабким запахом. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті і розчинах гідроксидів лужних металів; легкорозчинний у хлороформі, дуже легко розчинний в ефірі.

## Ідентифікація:

1. Фенілсаліцилат не змочується водою і тому не реагує із феруму (III) хлоридом у водному середовищі, але його спиртовий розчин дає фіолетове забарвлення з розчином феруму (III) хлориду.

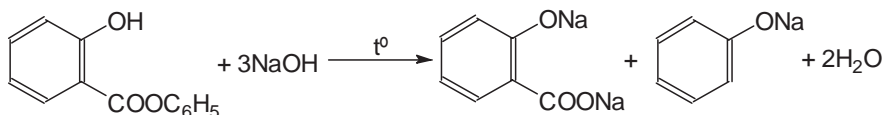
2. При додаванні до фенілсаліцилату кислоти сульфатної концентрованої і води відбувається гідроліз засобу і відчувається запах фенолу:



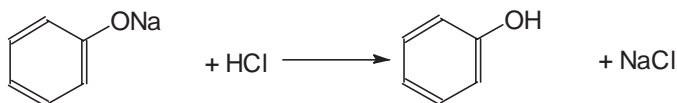
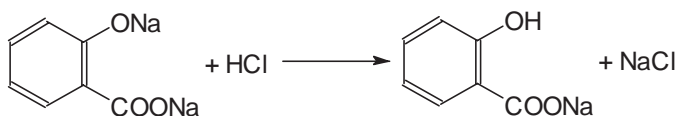
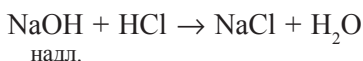
Якщо до реакційної суміші додати розчин формальдегіду, з'являється рожеве забарвлення (див. кислоту саліцилову).

## Кількісне визначення.

1. Алкаметрія, зворотне титрування після лужного гідролізу:



Надлишок натрію гідроксиду й утворені феноляти титрують розчином кислоти хлористоводневої в присутності індикатора – бромкрезолового пурпурового:



Невідтитрованим залишається натрію саліцилат, який має нейтральну реакцію відносно бромкрезолового пурпурового.

З рівнянь реакцій видно, що на гідроліз однієї молекули фенілсаліцилату витрачається 1 моль натрію гідроксиду, отже,  $s = 1$ .

Паралельно проводять контрольний дослід.

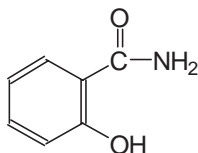
2. Броматометрія за продуктами гідролізу (кислота саліцилова та фенол), зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Застосовують при захворюваннях кишечника (коліті, ентероколітах), а також циститах, пієлітах, пієлонефритах.

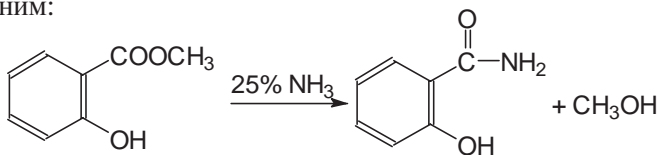
*Лікарські форми.* “Бесалол”, “Уробесал”, “Тансал”, “Фенкортозол”.

### Саліциламід (Salicylamidum) Salicylamide\*



Амід саліцилової кислоти

**Добування.** Взаємодією метилсаліцилату з розчином амоніаку концентрованим:

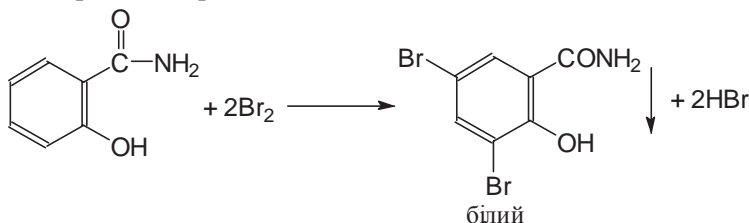


**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. При нагріванні сублімується. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у хлороформі, розчинний у 96 %-ному спирті, ефірі.

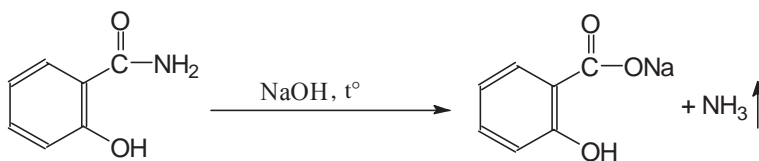
#### Ідентифікація:

1. Реакція на фенольний гідроксил з феруму (III) хлоридом – утворюється червоно-фіолетове забарвлення.

2. Утворення дибромпохідного:

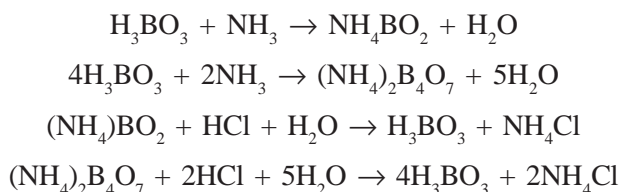


3. Амідну групу визначають за виділенням амоніаку в результаті лужного гідролізу при кип'ятінні з 30 %-ним розчином натрію гідроксиду:



**Кількісне визначення.** Модифікований метод К'ельдаля.

Лікарську речовину гідролізують лугом. Амоніак, який виділився, відганяють у приймач з кислотою борною і суміш амонію мета- і тетраборатів відтитрують розчином кислоти хлористоводневої:



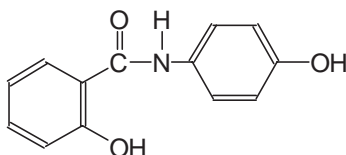
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Болезаспокійливий, жарознижувальний засіб. Для зменшення побічних явищ лікарський засіб приймають після їжі, запиваючи великою кількістю води.

Входить до складу супозиторіїв “Цефекон”.

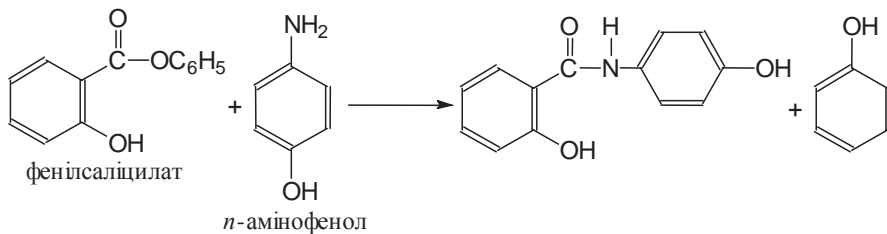
### Оксафенамід (Oxaphenamidum) Osalmid\*



*n*-Гідроксифенілсаліциламід



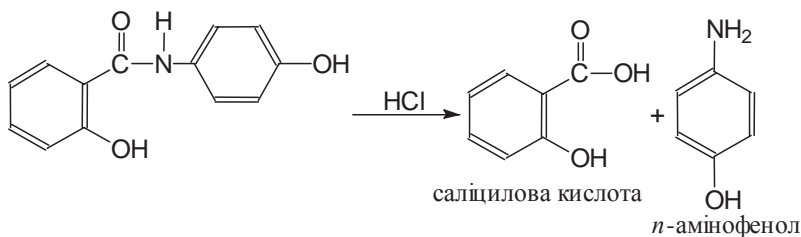
**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



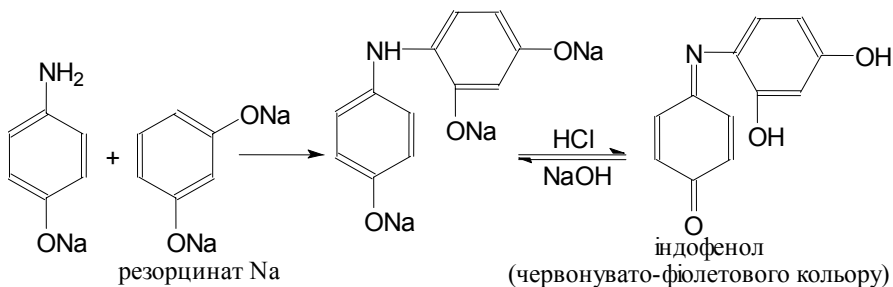
**Властивості.** Білий, іноді з лілово-сірим відтінком порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, легкокорозчинний у 96 %-ному спирті і розчинах лугів, важкорозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. Проводять кислотний гідроліз:



Далі для визначення *n*-амінофенолу створюють лужне середовище і додають резорцин – з'являється червоно-фіолетове забарвлення:



У процесі реакції утворюється натрію індофенолят синього кольору, який окиснюється киснем повітря до індофенолу червоного кольору.

2. Спиртовий розчин оксафенаміду забарвлюється в червоно-фіолетовий колір від додавання розчину феруму (III) хлориду.

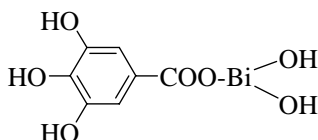
**Кількісне визначення.** Визначення нітрогену в органічних сполуках (метод К'ельдаля) (див. мепротан).

**Зберігання.** У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Жовчогінний засіб. Посилює утворення і виділення жовчі, має спазмолітичну дію і знімає або зменшує спазм жовчовивідних шляхів.

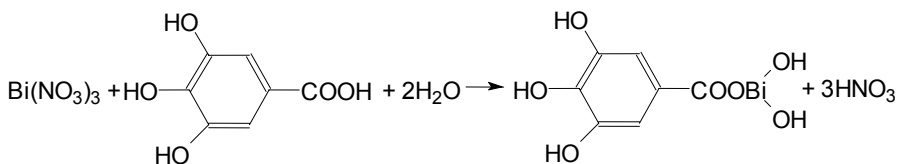
### Дерматол (Dermatolum, Bismuthum subgallicum)

#### Бісмуту галат основний



Бісмуту дигідрокси-3,4,5-тригідроксибензоат

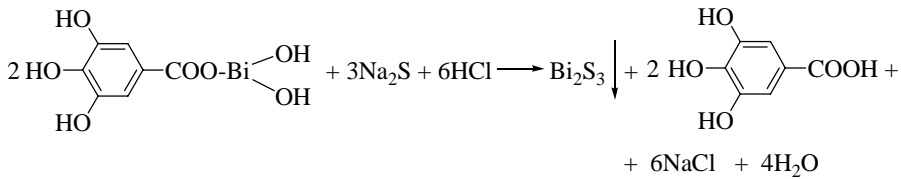
**Добування.** Бісмуту нітрат розчиняють в кислоті оцтової і розбавляють водою. Розчин нагрівають до 30–40 °С і додають гарячий розчин кислоти галлової:



**Властивості.** Аморфний порошок жовтого кольору, без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, 96 %-ному спирті та ефірі, розчинний при нагріванні в мінеральних кислотах з розкладанням. Легко розчиняється у розчині натрію гідроксиду, утворюючи жовтий розчин, що швидко червоніє на повітрі.

#### Ідентифікація:

1. З розчином натрію сульфід у кислому середовищі з'являється коричнево-чорне забарвлення:



Реакційну суміш фільтрують, фільтрат кип'ятять до видалення запаху гідрогенсульфіду і додають розчин феруму (III) хлориду – утворюється чорно-синє забарвлення (галова кислота).

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія після мінералізації лікарського засобу з сумішшю кислот нітратної і перхлоратної, індикатор – пірокатехіновий фіолетовий або ксиленоловий оранжевий,  $s = 1/2$  у перерахунку на бісмуту оксид;  $s = 1$  у перерахунку на бісмут (ДФУ) (див. бісмуту нітрат основний).

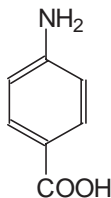
**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептичний, в'язучий і підсушувачий засіб при запальних захворюваннях шкіри і слизових оболонок (виразки, екземи, дерматити) в присипках, мазах, свічках.

## Лікарські речовини – похідні аміноароматичних кислот

### Лікарські речовини – похідні *n*-амінобензойної кислоти

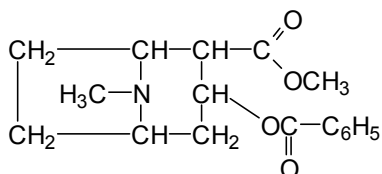
Подібно до аліфатичних амінокислот, ароматичні амінокислоти мають амфотерний характер, кислотні властивості переважають. *n*-Амінобензойна кислота (вітамін  $\text{H}_1$ ) проявляє високу біологічну активність:



Вона є структурним фрагментом фолієвої кислоти, входить до складу ферментативного комплексу, необхідного для життєдіяльності організмів, зокрема, є фактором росту бактерій.

Естери *n*-амінобензойної кислоти мають анестезуючу дію і є синтетичними заміниками кокаїну, який був першим анестетиком.

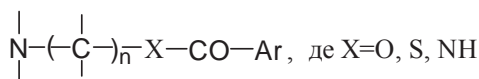
Кокаїн – це метиловий естер бензоїллегоніну:



Але кокаїн токсичний і викликає ряд небажаних побічних явищ, зокрема пристрасть – кокаїнізм. Тому виникла необхідність його заміни синтетичними засобами.

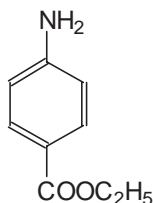
Вивчення структури і фізіологічної дії кокаїну і продуктів його розпаду виявило, що анестезуюча дія зумовлена наявністю в складі молекули залишку бензойної кислоти, пов'язаної естерним зв'язком з нітрогеновмісною основною групою.

У загальному вигляді угруповання, що визначає анестезуючі властивості (або так зване анестезіофорне угруповання), можна записати так:



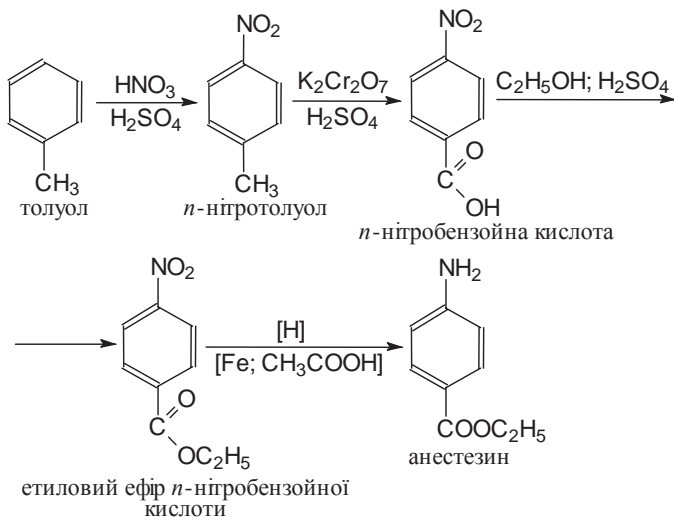
Це угруповання є в структурі кокаїну, воно міститься і в синтетичних заміниках кокаїну (прокаїну гідрохлорид, дикаїн та ін.).

### Анестезин (Anaesthesinum) Benzocaine\*



Етиловий естер *n*-амінобензойної кислоти

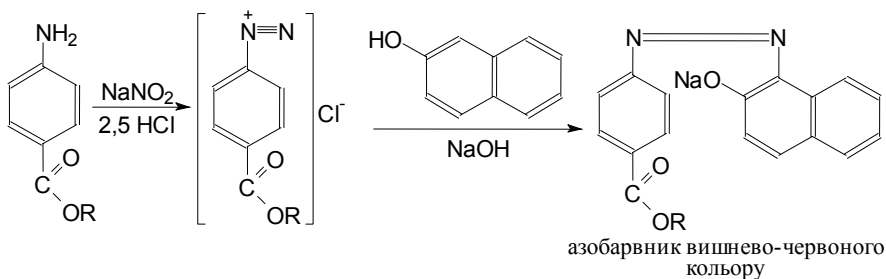
**Добування.** Вихідною речовиною є толуол:



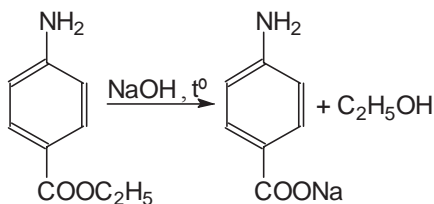
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Викликає на язичі почуття заніміння. Дуже мало розчинний у воді, легкорозчинний у спирті, ефірі, хлороформі, важкорозчинний у жирних оліях і кислоті хлористоводневій розведений.

### Ідентифікація:

1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:

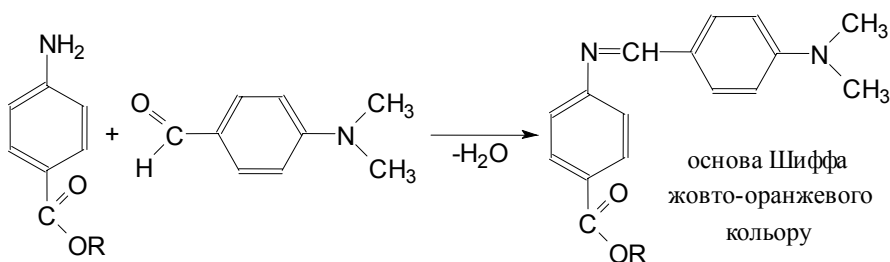


2. У результаті лужного гідролізу утворюється етанол, який можна виявити за йодоформною пробою:



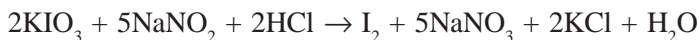
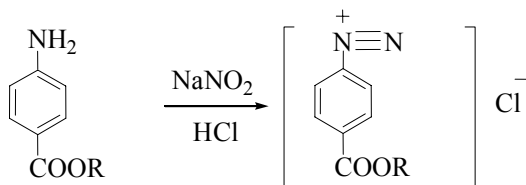
3. При окисненні лікарської речовини розчином хлораміну в присутності кислоти хлористоводневої та ефіру – ефірний шар забарвлюється в оранжевий колір.

4. Реакція з ароматичними альдегідами:



### Кількісне визначення.

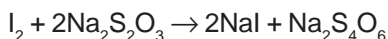
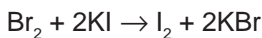
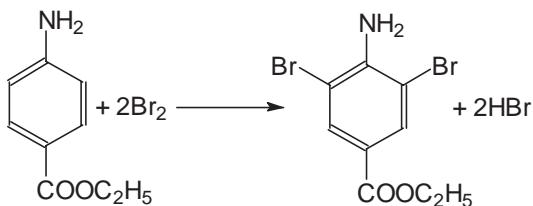
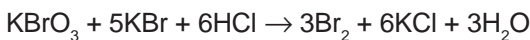
1. Нітритометрія, індикатор – йодкрохмальний папір,  $s = 1$ :



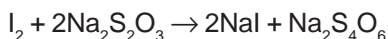
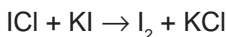
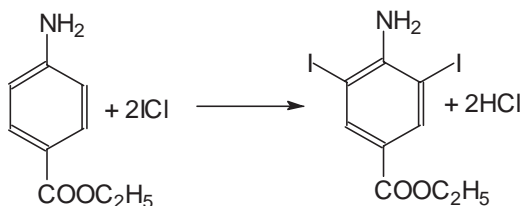
Паралельно проводять контрольний дослід.

У разі застосування внутрішніх індикаторів використовують нейтральний червоний або тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім.

2. Броматометрія, зворотне титрування,  $s = 1,5$ :



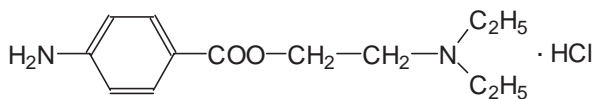
3. Йодохлорометрія, зворотне титрування,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Використовується у вигляді 5–10 % мазі або присипки при кропивниці чи захворюваннях шкіри, які супроводжуються сверблячкою, а також для знеболювання поранених і виразкових поверхонь. При захворюваннях прямої кишки застосовують супозиторії. Для анестезії слизових оболонок застосовують 5–20 %-ні олійні розчини. Перорально призначають у порошках, таблетках для знеболювання слизових оболонок при спазмах і болях у шлунку, підвищеній чутливості стравоходу та ін.

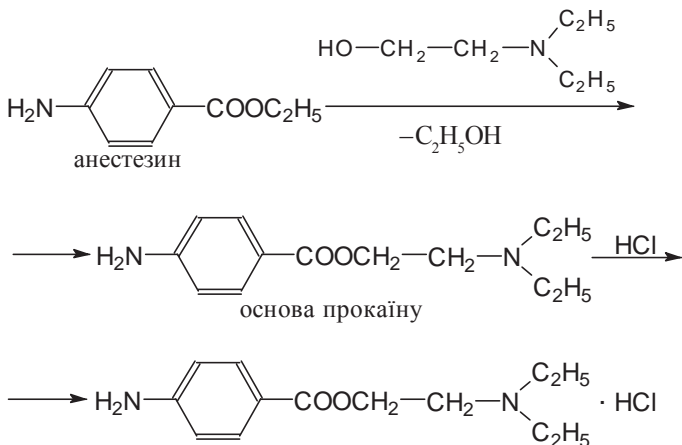
**Прокаїну гідрохлорид (Procaini hydrochloridum) (ДФУ)  
Новокаїн (Novocainum)**



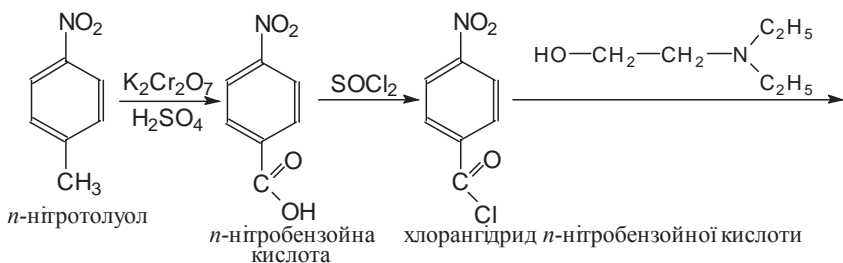
2-Діетиламіноетил-4-амінобензоату гідрохлорид

**Добування.**

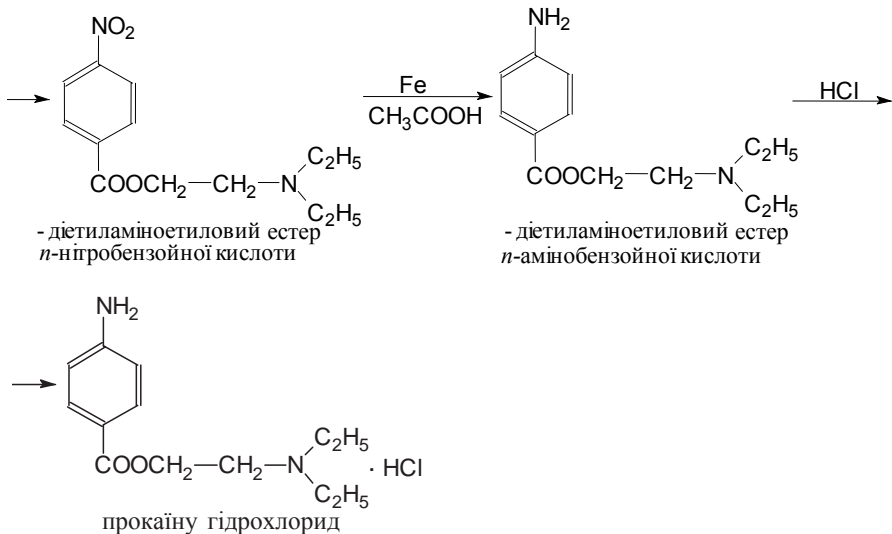
1. Синтезують прокаїну гідрохлорид з анестезину реакцією переестерифікації β-діетиламіноетанолом у присутності натрію алкоголяту:



2. Прокаїну гідрохлорид можна синтезувати іншим шляхом, виходячи з *n*-нітротолуолу:





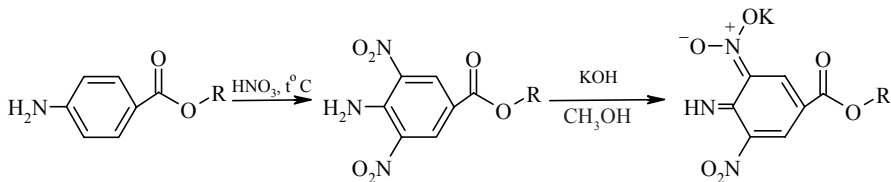


**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. На язиці викликає почуття заніміння. Дуже легкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

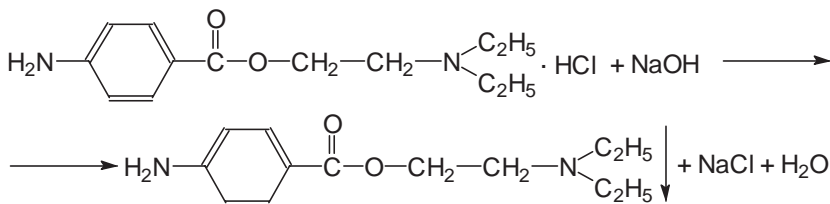
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

2. До субстанції додають кислоту нітратну димлячу і упарюють насухо на водяній бані, охолоджують і залишок розчиняють в ацетоні. До одержаного розчину додають розчин калію гідроксиду спиртовий; має з'явитися виключно коричнювато-червоне забарвлення:



3. Реакція з калію перманганатом. Розчин прокаїну гідрохлориду, підкислений кислотою сульфатною розведеною, швидко знебарвлює 0,1 М розчин калію перманганату (відмінність від інших анестетиків).

4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни (див. анестезин).
6. Нефармакопейні реакції:
- а) реакція з пергідролем. До розчину субстанції додають пергідроль і кислоту сульфатну концентровану – поступово з’являється бузкове забарвлення.
- б) При додаванні розчину натрію гідроксиду утворюється основа прокаїну – масляниста рідина:



**Кількісне визначення:**

1. Нітритометрія (див. анестезин),  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія за зв’язаною кислотою хлористоводневою. Титрування ведуть у присутності хлороформу, який екстрагує основу, що виділяється, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

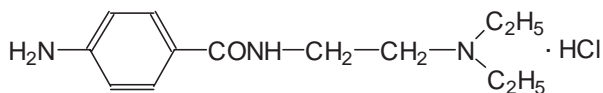
3. Аргентометрія за пов’язаною кислотою хлористоводневою,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб. При всмокуванні і при безпосередньому введенні у кров впливає на весь організм у цілому. Зменшує утворення ацетилхоліну і знижує збудливість периферичних холінореактивних систем. Блокує вегетативні ганглії. Зменшує спазми гладкої мускулатури, знижує збудливість м’яза серця.

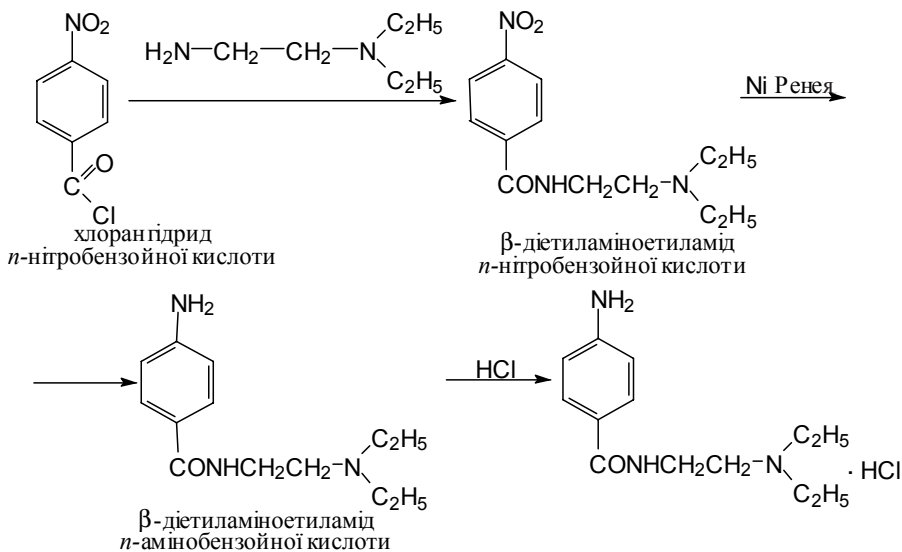
В організмі прокаїну гідрохлорид відносно швидко гідролізується, утворюючи *n*-амінобензойну кислоту і діетиламіноетанол. Сульфаніламід за хімічною будовою схожий з *n*-амінобензойною кислотою (ПАБК), яка, вступаючи з ними в конкурентні відносини, послаблює їх антибактеріальну дію. Новокаїн як похідний ПАБК також має антисульфаніламідну дію. Діетиламіноетанол виявляє помірні судинорозширюючі властивості. Прокаїну гідрохлорид Новокаїн застосовують для блокад і анестезії.

**Прокаїнамід гідрохлорид (Procainamidi hydrochloridum) (ДФУ)  
Новокаїнамід (Novocainamidum)**



4-Аміно-*N*-[2-(діетиламіно)етил]бензамід гідрохлорид

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у 96 %-ному спирті, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

2. Субстанція дає реакції на хлориди.

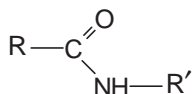
3. Субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни.

4. Нефармакопейна реакція з амонію ванадатом. До розчину лікарського засобу додають амонію ванадат  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , кислоту сульфатну концентровану і нагрівають – з'являється вишнево-червоне забарвлення (на відміну від прокаїну гідрохлориду).

**Кількісне визначення.** Аналогічно прокаїну гідрохлориду.

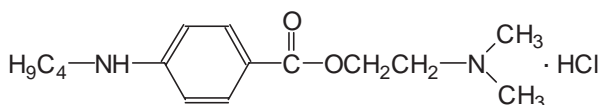
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до прокаїну гідрохлориду; замість естерної групи  $-\text{RCOOR}'$  – прокаїнаміду гідрохлорид містить амідну групу:



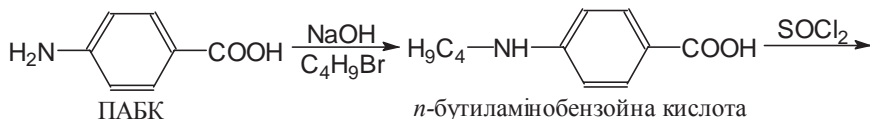
Тому прокаїнаміду гідрохлорид стійкіший, ніж прокаїну гідрохлорид, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Виявляє незначну місцевоанестезуючу дію, однак найбільш важливою фармакологічною особливістю є його здатність знижувати збудливість і провідність серцевого м'яза при розладах серцевого ритму.

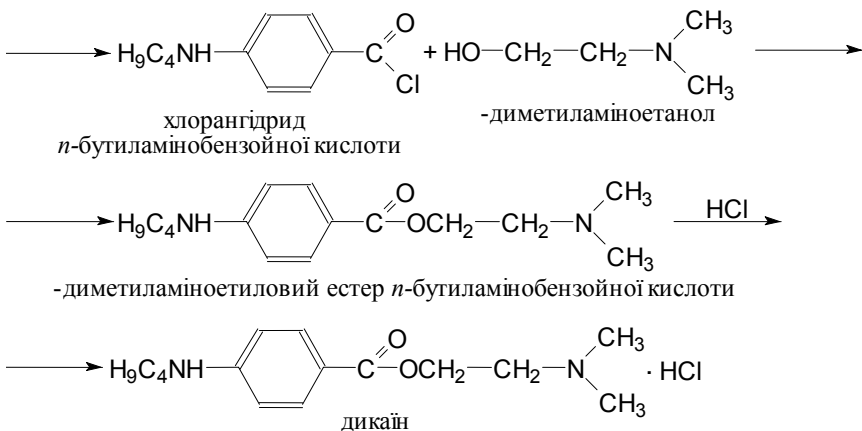
### Дикаїн (Dicainum) Tetracaini hydrochloridum\*



$\beta$ -Диметиламіноетилового естеру  
*n*-бутиламінобензойної кислоти гідрохлорид

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:

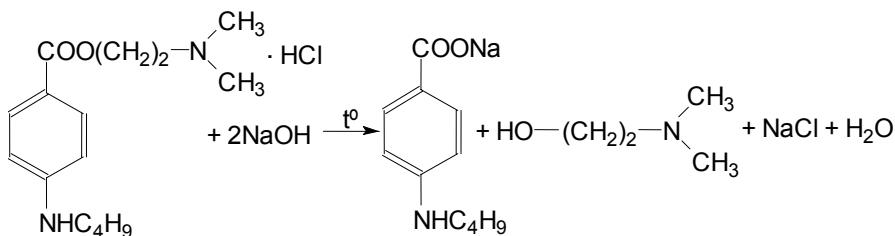




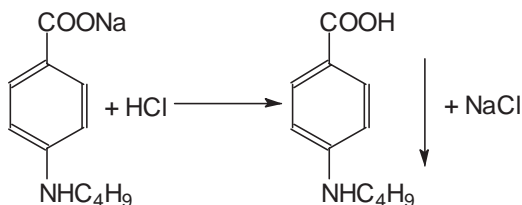
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

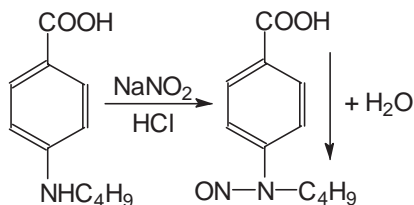
1. Реакція на вторинну аміногрупу після лужного гідролізу:



При підкисленні випадає білий осад *n*-бутиламінобензойної кислоти, який розчиняється в надлишку кислоти хлористоводневої:

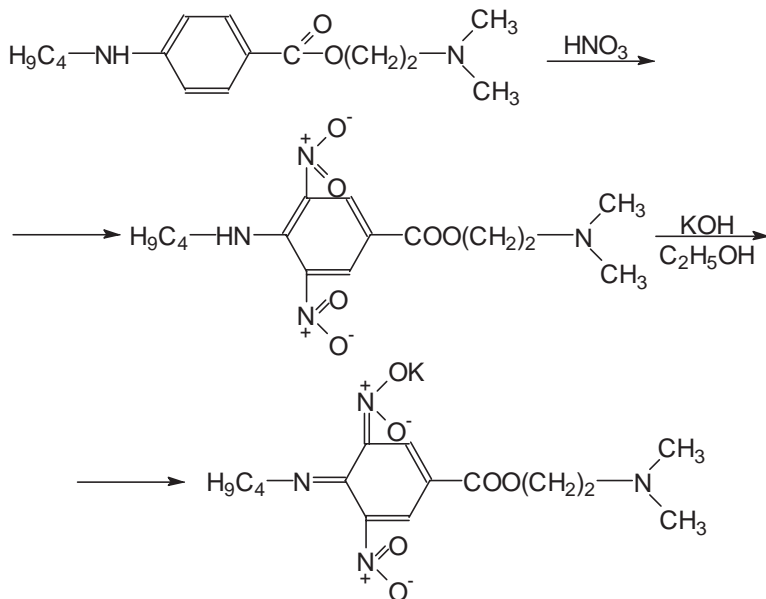


Під дією натрію нітриту випадає осад *N*-нітрозосполуки цієї кислоти:



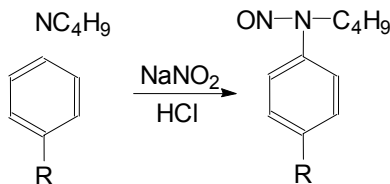
2. Субстанція дає реакції на хлориди.

3. Нітрування дикаїну з подальшим утворенням калієвої солі *аци*-нітроформи *орто*-хіноїдної будови криваво-червоного кольору:



### Кількісне визначення:

1. Нітриметрия із зовнішнім або внутрішнім індикатором,  $s = 1$ :



2. Алкаліметрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою. Титрування ведуть у присутності хлороформу, який екстрагує основу, що виділяється, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ .

3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі.

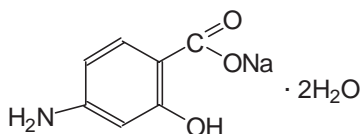
**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб. Дикаїн за силою дії перевершує прокаїну гідрохлорид, але більш токсичний: за кокаїн – у 2 рази і за прокаїну гідрохлорид – у 10 разів.

## Лікарські речовини – похідні *n*-аміносаліцилової кислоти

Солі *n*-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) належать до протитуберкульозних лікарських засобів.

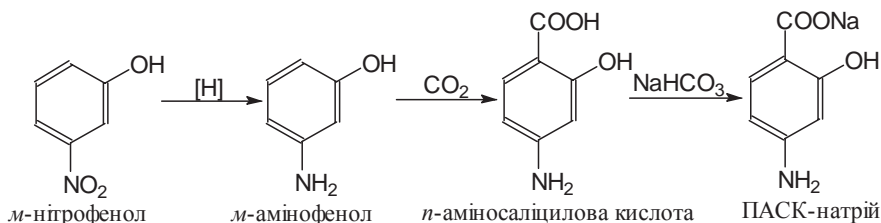
У 1946 році лікар Леман виявив здатність ПАСК затримувати ріст мікобактерій. Виявилось, що ПАСК є антиметаболітом ПАБК, необхідної для нормального клітинного обміну мікроорганізмів. Ізомерні аміносаліцилові кислоти не мають бактеріостатичної дії. Якщо замінити гідроген в аміно- або гідроксильній групі на метильну групу, то утворюються сполуки з нижчою активністю, ніж ПАСК. При заміщенні –ОН-групи на аміногрупу або на хлор активність зберігається. Активність повністю зникає при заміні карбоксильної групи на сульфогрупу. Етиловий естер ПАСК у дослідях на тваринах показав вищу активність, ніж кислота. Кальцієва сіль *N*-бензоїльного похідного ПАСК (бепаск) – краще переноситься хворими, ніж ПАСК.

### Натрію *n*-аміносаліцилат (Natrii para-aminosalicylas)



Натрієва сіль *n*-аміносаліцилової кислоти

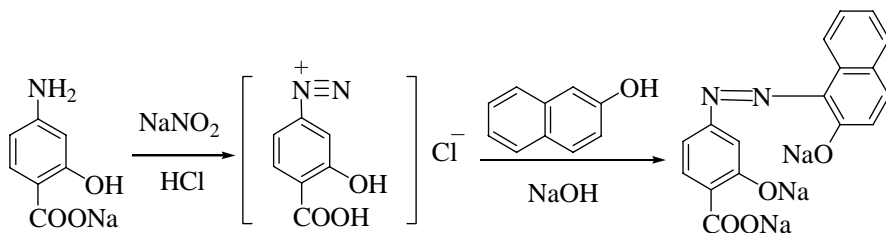
**Добування.** *m*-Нітрофенол відновлюють, карбоксилують за методом Кольбе, а потім нейтралізують отриману *m*-аміносаліцилову кислоту:



**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим відтінком дрібнокристалічний порошок. Водні розчини при стоянні темніють. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті. Na-ПАСК розкладається при температурі 80 °С, тому розчин не можна стерилізувати методом нагрівання.

#### Ідентифікація:

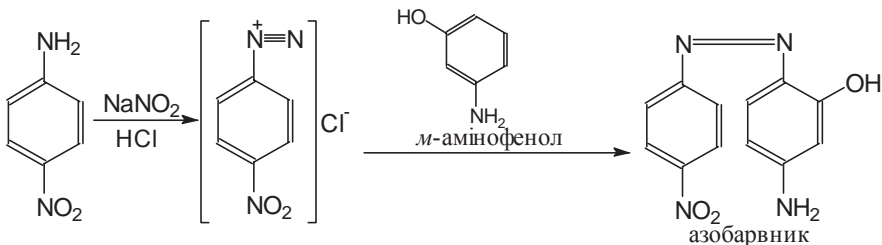
1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:



2. З розчином феруму (III) хлориду – фіолетово-червоне забарвлення.
3. Субстанція дає реакції на іон натрію.
4. УФ-спектрофотометрія; встановлюють співвідношення оптичних густин при певних довжинах хвиль.

**Випробування на чистоту.** Як домішка в лікарському засобі може бути *m*-амінофенол (проміжний продукт синтезу), який екстрагують діетиловим ефіром і проводять реакцію утворення азобарвника з діазотованим *m*-нітроаніліном. Інтенсивність забарвлення не повинна перевищувати еталон:





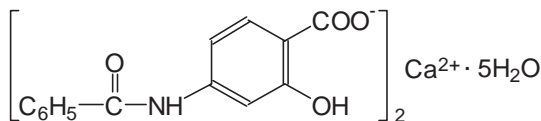
### Кількісне визначення:

1. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодкрохмальний папір),  $s = 1$ .
2. Ацидиметрія, пряме титрування,  $s = 1$ .
3. Йодохлорометрія,  $s = 1/2$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

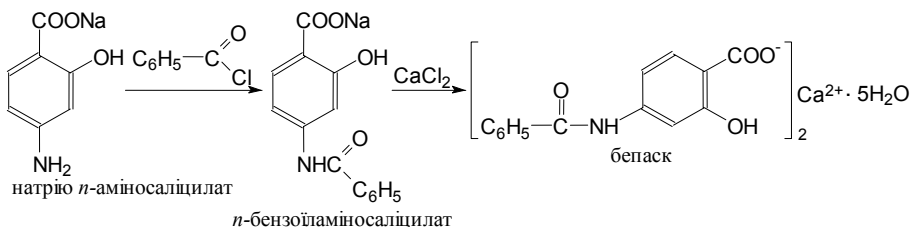
**Застосування.** Протитуберкульозний засіб. Має антипротозойну дію: при тривалому застосуванні може спостерігатися побічний ефект.

### Бепаск (Bepasum) Calcii Benzamidosalicylas\*



Кальцію *p*-бензоїламіносаліцилат

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, важко і повільно розчиняється в 96 %-ному етиловому спирті, розчинний в метиловому спирті з утворенням ледь каламутних розчинів.

**Ідентифікація:**

1. Реакція на **іони кальцію** після попереднього нагрівання лікарської речовини з кислотою хлористоводневою розведеною.

2. Реакція на **фенольний гідроксил** з розчином феруму (III) хлориду у середовищі метанолу – з'являється фіолетове забарвлення.

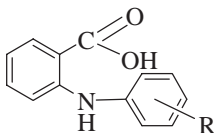
**Кількісне визначення.** **Комплексонометрія.** Субстанцію попередньо спалюють і прожарюють у муфелі, залишок розчиняють у кислоті хлористоводневій і титрують розчином натрію едетату. У кінці титрування додають розчин натрію гідроксиду та індикатор – мурексид,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Протитуберкульозний засіб.

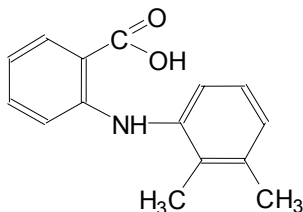
## Лікарські речовини – похідні *o*-амінобензойної (антранілової) кислоти

У медичній практиці знаходять застосування заміщені похідні *N*-фенілантранілової кислоти:



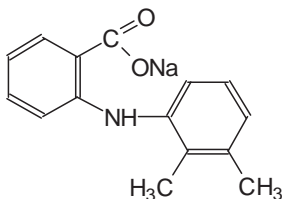
До їх числа належать кислота мефенамінова та її натрієва сіль.

### Кислота мефенамінова (*Acidum mefenaminicum*)



*N*-(2,3-Диметилфеніл)-антранілова кислота

## Мефенаміну натрієва сіль (Mefenaminum natrium)



Натрію N-(2,3-Диметилфеніл)-антранілат

**Властивості.** Кислота мефенамінова (мефенамова) – кристалічний порошок сірвато-білого кольору без запаху, гіркий на смак. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті.

Мефенаміну натрієва сіль – дрібнокристалічний порошок сірвато-білого кольору без запаху. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі.

### Ідентифікація:

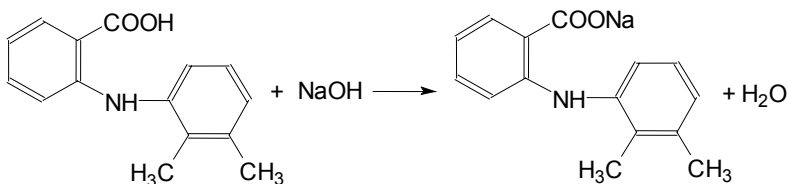
1. За характером УФ-спектрів у суміші метанолу та 1 M розчину кислоти хлористоводневої.

2. Наявність дифеніламіну в молекулах цих лікарських речовин підтверджують реакцією з нітрит-іонами.

3. Розчин кислоти мефенамінової в хлороформі в УФ-світлі має блідо-голубу флуоресценцію.

4. Розчин кислоти мефенамінової в кислоті сульфатній концентрованої після нагрівання набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією.

**Кількісне визначення.** Кислоту мефенамінову визначають алкаліметрично в неводному середовищі. Розчинник – диметилформамід, титрант – розчин натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій,  $s = 1$ :



Натрієву сіль кислоти мефенамінової кількісно визначають гравіметричним методом.

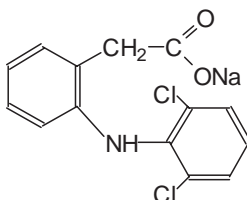
**Зберігання.** У сухому захищеному від світла місці.

**Застосування.** Кислоту мефенамінову застосовують як анальгезуючий, протизапальний, жарознижувальний засіб. Натрієву сіль призначають зовнішньо при пародонтозах, виразкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота.

## Похідні фенілоцтової кислоти

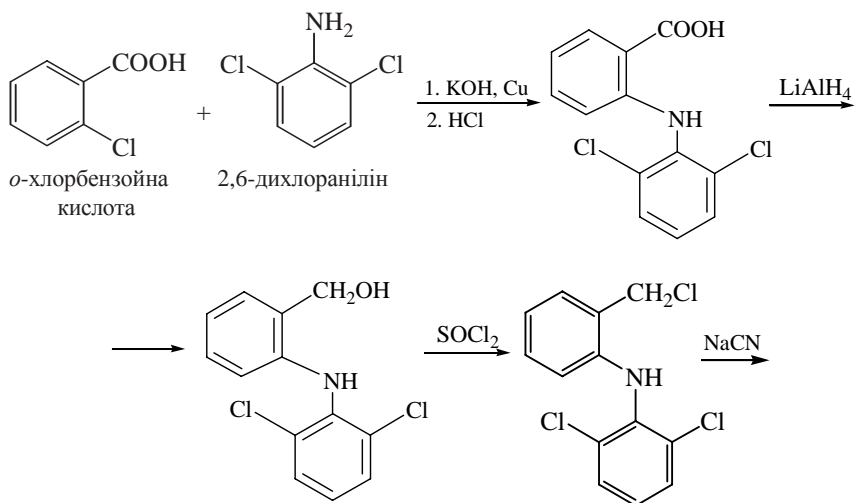
Гомологом *N*-фенілантранілової кислоти є *N*-фенілоцтова. До її похідних, які застосовуються в медичній практиці, належить диклофенак-натрій.

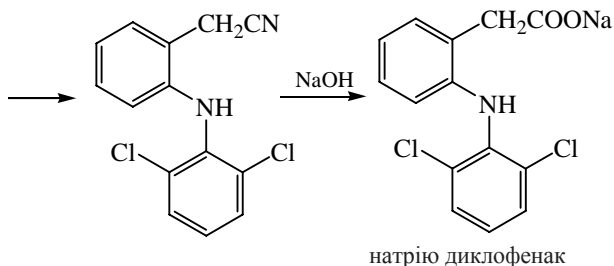
### Натрію диклофенак (Diclofenacum Natricum) (ДФУ) Вольтарен



Натрію 2-[[2,6-дихлорфеніл)аміно]-феніл]ацетат

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:





**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольором, малогігроскопічний. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у метанолі, розчинний у 96 %-ному спирті, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 280 °С із розкладанням.

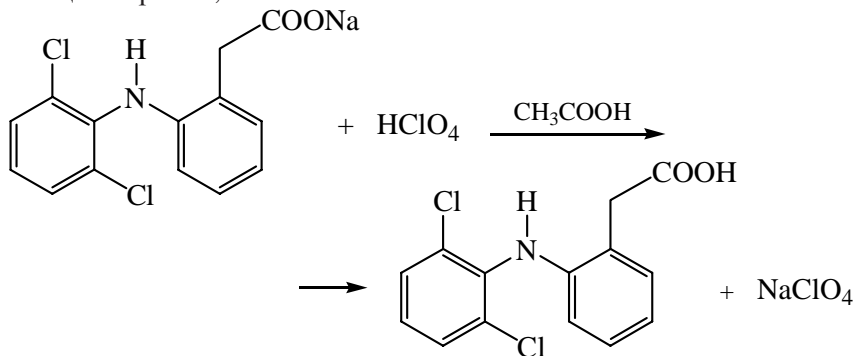
**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. З розчином калію феріціаніду і розчином феруму (III) хлориду у присутності кислоти хлористоводневої поступово з'являється сине забарвлення і утворюється синій осад.

3. Субстанція дає реакції на натрій.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі потенціометрично,  $s = 1$ :

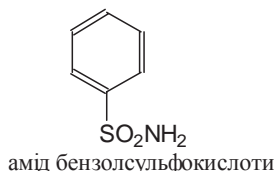
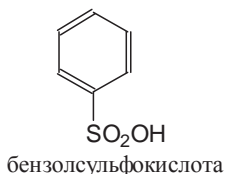


**Зберігання.** У сухому захищеному від світла місці.

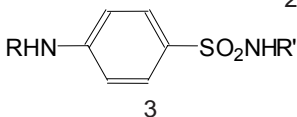
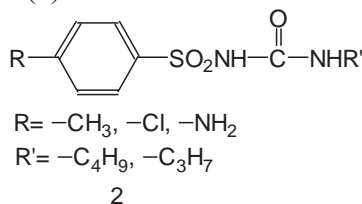
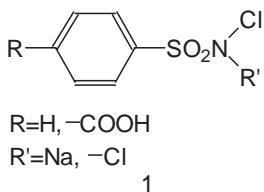
**Застосування.** Анальгетик, має виражену антиревматичну, протизапальну та жарознижувальну дію.

## Амідовані похідні сульфокислот ароматичного ряду

Лікарські засоби цієї групи є похідними аміду бензолсульфокислоти:

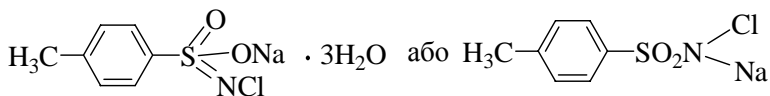


За хімічною структурою ці лікарські засоби поділяють на хлорпохідні амідів бензолсульфокислоти (1), похідні алкілуреїдів сульфокислот (2) та похідні амідів сулфанілової кислоти (3):

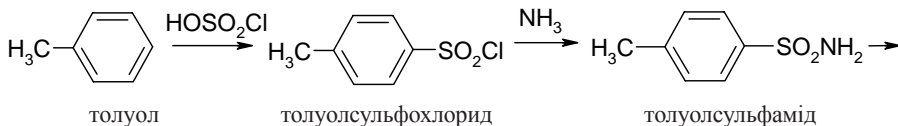


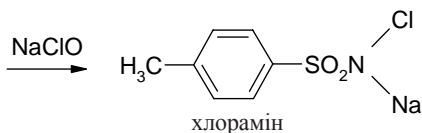
## Лікарські засоби хлорпохідних амідів сульфокислот

### Хлорамін (Chloraminum) (ДФУ)

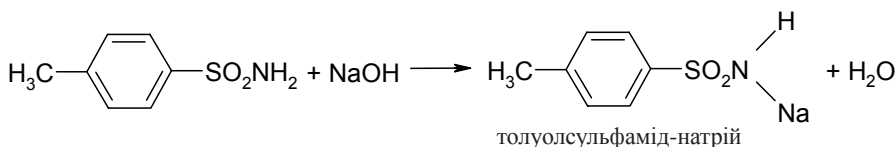
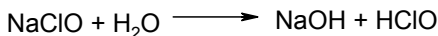


**Добування.** Отримують хлорамін із толуолу:





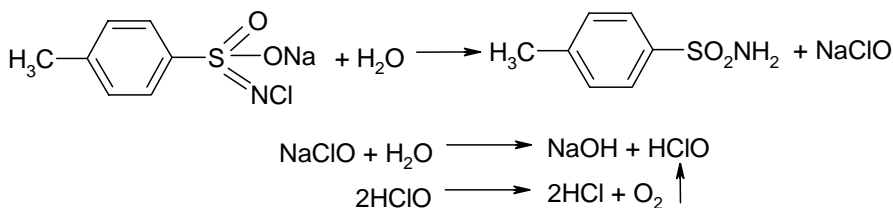
У реакційній суміші не має бути надлишку натрію гіпохлориту, оскільки він гідролізується і виділяє натрію гідроксид, який може змінити напрямок реакції в бік утворення неактивної сполуки:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

1. При розчиненні у воді хлорамін гідролізується з утворенням натрію гіпохлориту. Потім відбувається гідроліз натрію гіпохлориту і розкладання кислоти хлорноватистої (кисневий розпад):



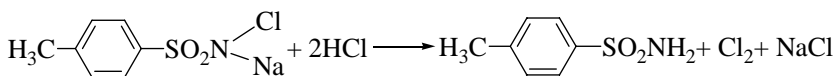
Водний розчин хлораміну забарвлює червоний лакмусовий папір у синій колір (внаслідок утворення лугу при гідролізі), а потім знебарвлює його (завдяки окиснювальним властивостям кислоти гіпохлоритної).

2. З розчином водню пероксиду розведеного утворюється білий осад, розчинний при нагріванні. Після охолодження утворений *n*-толуолсульфамід ідентифікують за температурою плавлення.

3. Після прожарювання субстанція дає реакції на хлориди, сульфати і натрій.

#### 4. Нефармакопейні реакції:

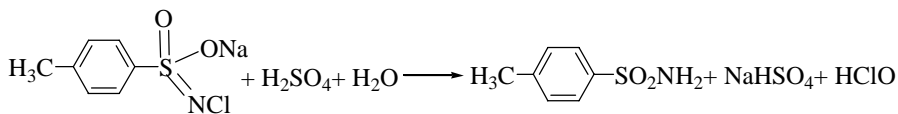
- хлорамін при нагріванні в тиглі розкладається зі спалахом;
- наявність активного хлору в лікарській речовині зумовлює хлорний розпад хлораміну у присутності кислоти хлористоводневої:



Вільний хлор встановлюють за реакцією з калію йодидом у присутності хлороформу. Хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



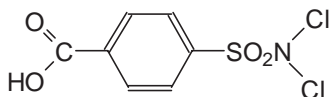
**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ . Визначення проводять у присутності кислоти сульфатної розведеної і калію йодиду. Йод, що виділився, титрують натрію тіосульфатом:



**Зберігання.** У закупореній тарі, в темному, сухому і прохолодному місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб. Хлорамін застосовують для лікування інфікованих ран, для дезінфекції рук (0,25–0,5 %-ні розчини), інструментарію, предметів догляду за інфекційними хворими (1–3 %-ні розчини), а також для знешкодження іприту та інших токсичних органічних речовин, що попали на шкіру (1,5–2 %-ні розчини).

#### Пантоцид (Pantocidum)



*N*-дихлор-*n*-карбоксібензолсульфамід

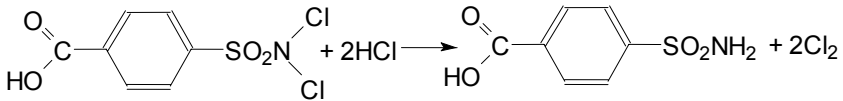


**Властивості.** Білий порошок зі слабким запахом хлору. Дуже мало розчинний у воді і розведених кислотах, легкорозчинний у розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

**Ідентифікація:**

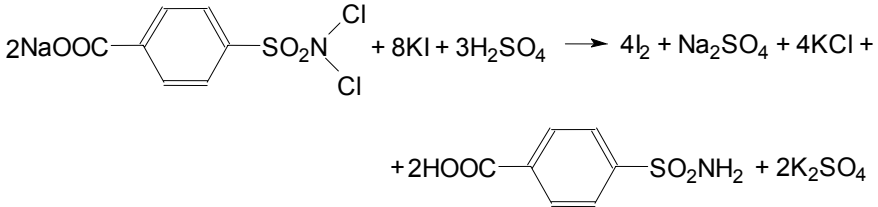
1. Пантоцид забарвлює в червоний колір лужний розчин метилового червоного (в результаті кислої реакції лікарської речовини), а потім знебарвлює його (завдяки окиснювальним властивостям).

2. При взаємодії з кислотою хлористоводневою відбувається хлорний розпад пантоциду:



Наявність активного хлору підтверджують реакцією з калію йодидом у присутності хлороформу (див. хлорамін).

**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор – крохмаль. Пантоцид розчиняють у розчині натрію гідроксиду, додають калію йодид і надлишок кислоти сульфатної розведеної. Йод, що виділився, титрують розчином натрію тіосульфату;  $s = 1/4$ :



Активного хлору в пантоциді має бути не менше 50 %.

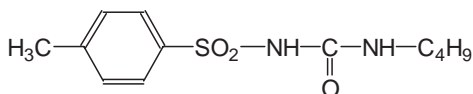
**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла, у сухому прохолодному місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб. Пантоцид застосовують в основному для знезараження води, використовуючи таблетки, що містять пантоцид, натрію карбонат і натрію хлорид.

## Лікарські засоби – похідні алкілуреїдів сульфокислот

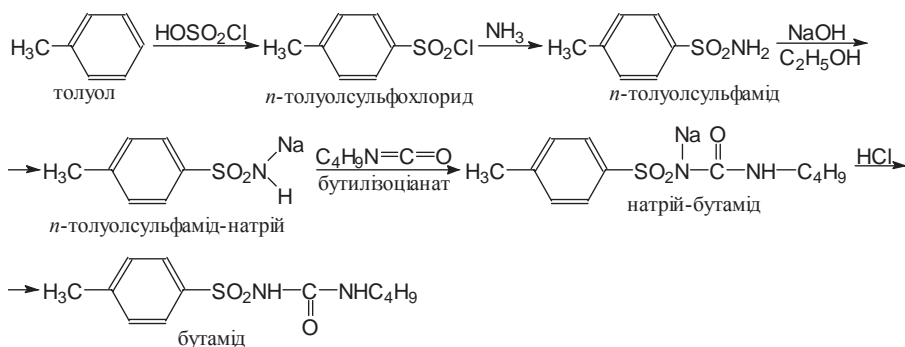
Заміна атому гідрогену бензолсульфаміду на залишок алкіламіду кислоти карбонатної призводить до утворення алкілуреїдів бензолсульфокислот, які широко застосовують у медичній практиці як цукрознижуючі засоби для лікування діабету II типу.

### Бутамід (Butamidum) Tolbutamide\*



*N*-(*n*-метилбензолсульфоніл)-*N'*-бутилсечовина

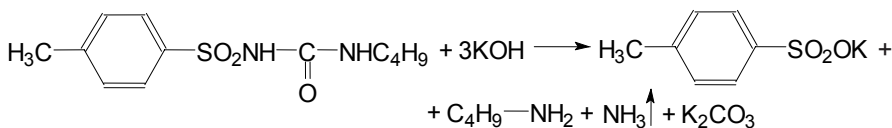
**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



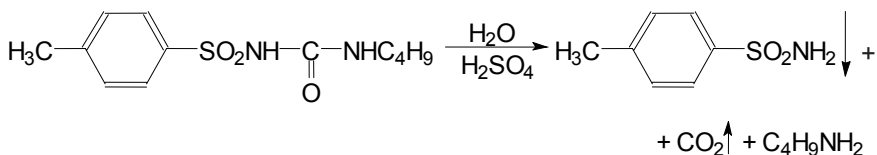
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з легким запахом, гіркуватий на смак. Практично нерозчинний у воді, розчинний в 96 %-ному спирті, легкорозчинний в ацетоні і хлороформі, малорозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

1. При нагріванні бутаміду з 30 %-ним розчином калію гідроксиду відбувається гідроліз з утворенням амоніаку, який можна виявити за запахом або за посинінням червоного лакмусового папірця. На поверхні утворюються маслянисті краплі і з'являється запах бутиламіну:



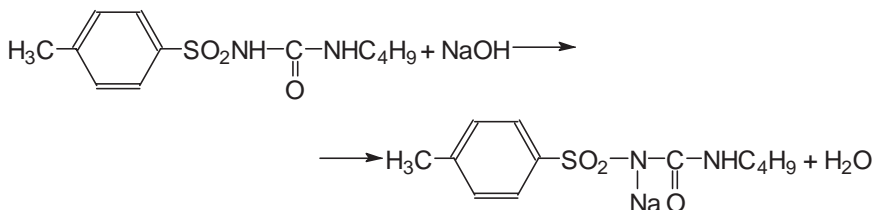
2. При тривалому нагріванні бутаміду в присутності 50 %-ної кислоти сульфатної (зі зворотним холодильником) утворюється осад *n*-толуолсульфаміду з температурою плавлення 135–138 °С.



3. Наявність сульфогрупи в лікарському засобі встановлюють після мінералізації сплавленням із сумішшю калію карбонату і калію нітрату. Плав розчиняють у кислоті хлористоводневій і у фільтраті відкривають сульфат-іони.

4. Ідентифікувати бутамід можна методом УФ-спектрофотометрії за характерним максимумом та за питомим показником поглинання. 0,001 %-ний розчин бутаміду в 0,01 *M* розчині натрію гідроксиду має максимум поглинання при 227 нм з питомим показником у межах 405–435.

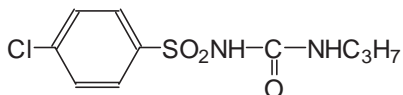
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – тимолфталейн, *s* = 1. Використовують кислотні властивості лікарської речовини, зумовлені наявністю сульфамідної групи. Розчинник – нейтралізований за тимолфталейном спирт етиловий:



**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Протидіабетичний засіб.

## Хлорпропамід (Chlorpropamidum)



*N*-(*n*-хлорбензолсульфоніл)-*N'*-пропілсечовина

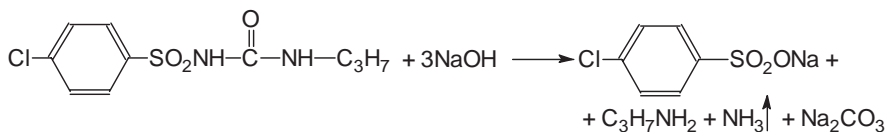
**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



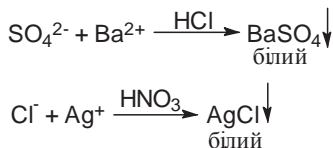
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті, ацетоні, бензолі, хлороформі і розчинах лугів, малорозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

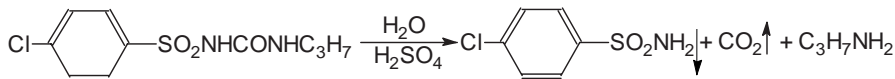
1. При нагріванні з розчином натрію гідроксиду виділяються амоніак і пропіламін, які забарвлюють вологий червоний лакмусовий папір у синій колір:



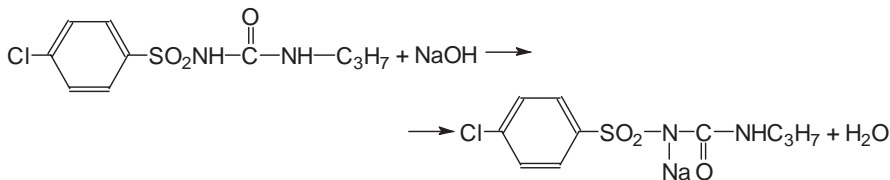
2. Наявність сульфуру і хлору в хлорпропаміді встановлюють після мінералізації сплавленням з сумішшю калію карбонату і калію нітрату. У фільтраті визначають сульфати і хлориди:



3. Хлорпропамід нагрівають зі зворотним холодильником з 50 %-ним розчином кислоти сульфатної. Після охолодження утворюється осад *n*-хлорбензолсульфаміду з температурою плавлення 143–144 °С:



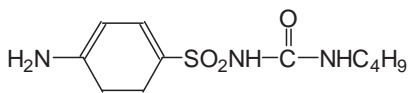
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в спирті, нейтралізованому за тимолфталейном, який надалі є індикатором кількісного визначення,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Протидіабетичний засіб.

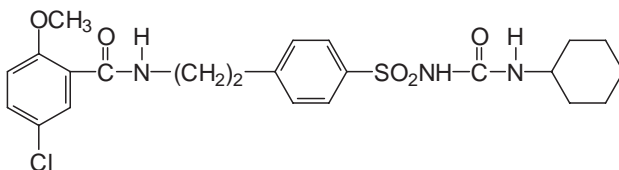
### Букарбан (Bucarbanum) Carbutamide\*



*N*-(*n*-амінобензолсульфоніл)-*N'*-бутилсечовина

**Застосування.** Протидіабетичний засіб.

### Глібенкламід (Glibenclamidum) (ДФУ) Maninil\*, Daonil\*



1-[[4-[2-[(5-хлор-2-метоксибензоїл)аміно]етил]феніл]сульфоніл]-3-циклогексилсечовина

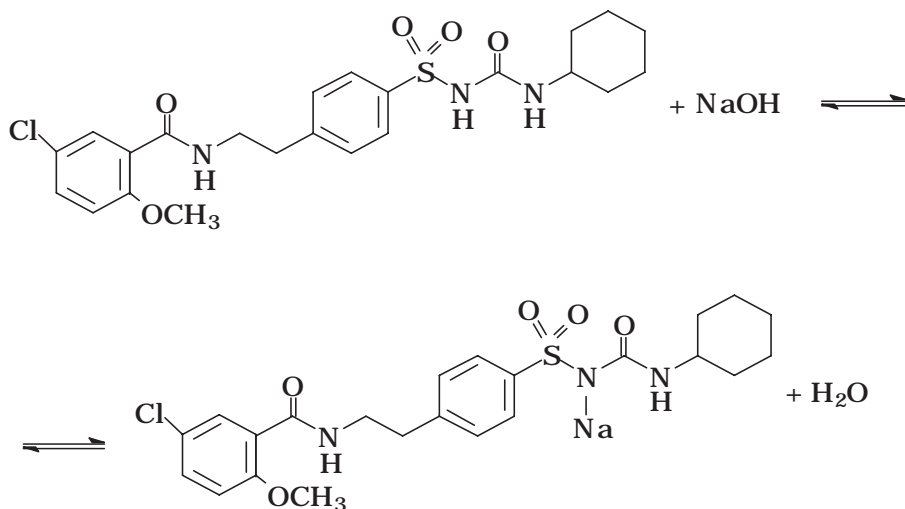
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у метиленхлориді, малорозчинний у 96 %-ному спирті і метанолі.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Розчин субстанції у кислоті сульфатній має бути безбарвним і виявляти синю флуоресценцію в УФ-світлі. При подальшому додаванні хлоралгідрату забарвлення розчину має змінитися до темно-жовтого з коричнюватим відтінком.

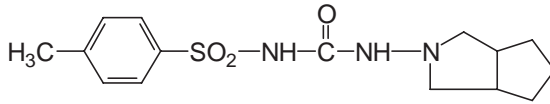
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія у спиртовому середовищі, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** На відміну від попередніх засобів, має вищу гіпоглікемічну активність (ефект досягається значно менших дозах), швидко всмоктується та відносно добре переноситься.

## Предіан (Predianum)

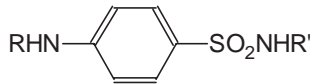


1-(3-Азабіцикло[3,3,0]-окти-3-іл)-3-(*n*-толілсульфоніл)-сечовина

**Застосування.** Антидіабетичний засіб; призначають хворим на діабет, які страждають ожирінням.

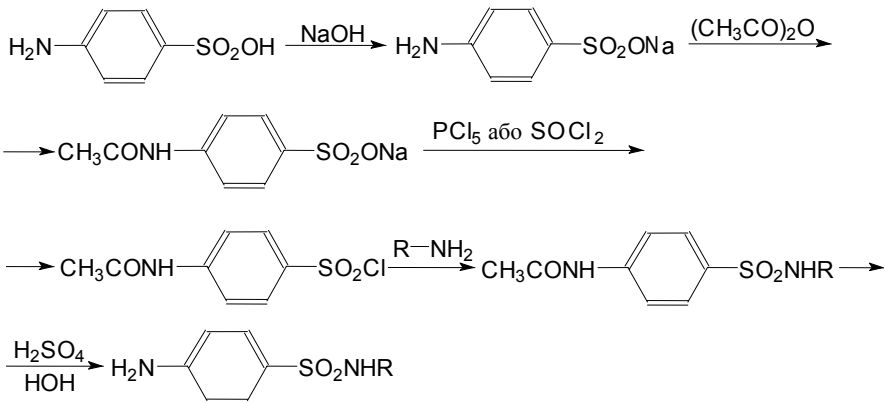
## Лікарські речовини – похідні амідів сульфанілової кислоти (сульфаніламідні лікарські засоби)

Сульфанілова кислота є джерелом для отримання великої кількості лікарських засобів, об'єднаних за своєю хімічною будовою і за фармакологічною дією в одну групу сульфаніламідних лікарських засобів загальної формули:

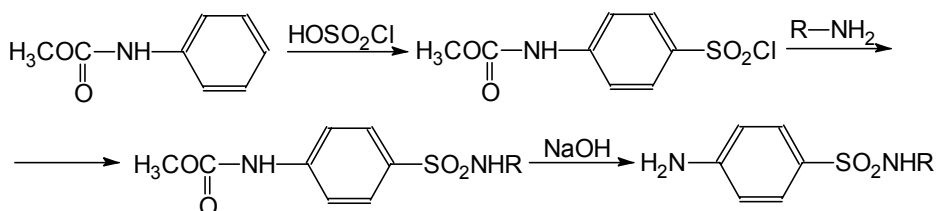


### Добування.

1. Вихідною речовиною служить сульфанілова кислота:

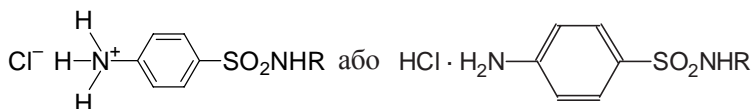


2. Найбільш раціональним і економічним є синтез із *N*-карбометоксіаніліну:



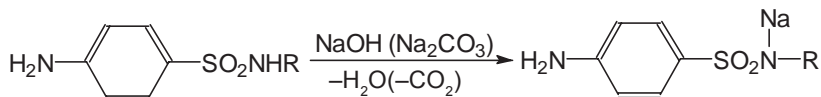
### Хімічні властивості та ідентифікація

1. Більшість сульфаніламідних речовин – амфотерні сполуки. Основні властивості зумовлені наявністю ароматичної аміногрупи. Як основи вони розчиняються в кислотах, утворюючи солі:

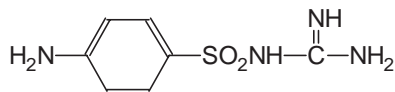


Однак солі у воді сильно гідролізовані і практично не існують.

Кислотні властивості зумовлені наявністю рухливого гідрогену в сульфамідній групі, який може заміщуватися на метали з утворенням солей. Лікарські засоби легко розчиняються в лугах і карбонатах лужних металів:

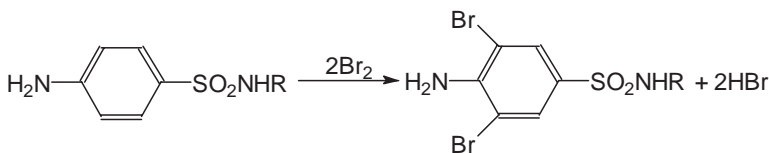


На здатність розчинитися в лугах впливає характер замісника в сульфамідній групі (R). Якщо радикал проявляє значний позитивний індуктивний ефект, такий лікарський засіб у лугах не розчиняється. Наприклад, сульгін:

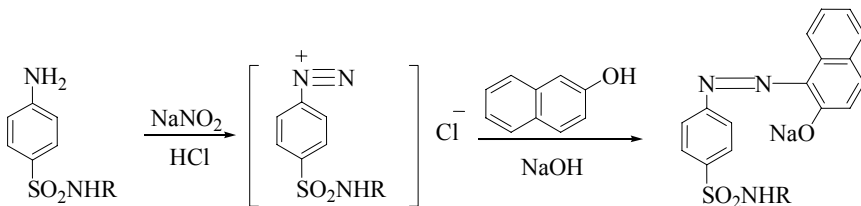


2. Усі сульфаніламідні можуть галоїдуватися, нітруватися, сульфуватися по ароматичному кільцю:



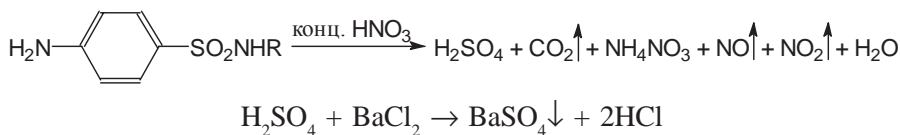


3. За рахунок наявності первинної ароматичної аміногрупи сульфаміди вступають у реакції діазотування з наступним азосполученням. У результаті реакції з'являється вишнево-червоне забарвлення або випадає осад оранжево-червоного кольору:



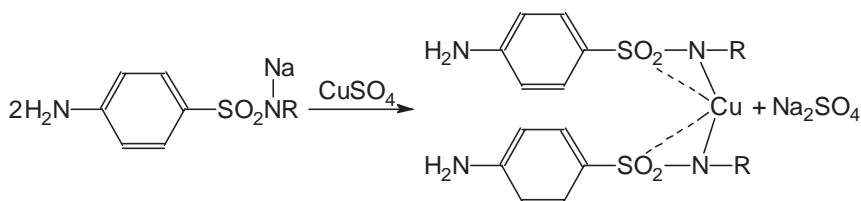
Виняток складають сульфаміди, які мають заміщену ароматичну аміногрупу (стрептоцид розчинний, фталазол і т. і.). Цю реакцію вони дають після гідролізу.

4. Для виявлення атома сульфуру в сульфамідній групі лікарський засіб окиснюють кислотою нітратною концентрованою або сплавляють з 10-кратною кількістю калію нітрату. Отримані при цьому сульфати визначають за реакцією з розчином барію хлориду:



5. Кислотні властивості сульфамідної групи зумовлюють можливість взаємодії з солями важких металів (купруму (II) сульфатом, кобальту (II) хлоридом, феруму (III) хлоридом). При цьому утворюються забарвлені в різний колір комплекси, розчинні або нерозчинні у воді. Лікарський засіб розчиняють у 0,1 М розчині натрію гідроксиду, а потім додають розчини солей важких металів. Не повинно бути надлишку лугу, оскільки можуть випасти в осад гідроксиди важких металів. Групова реакція

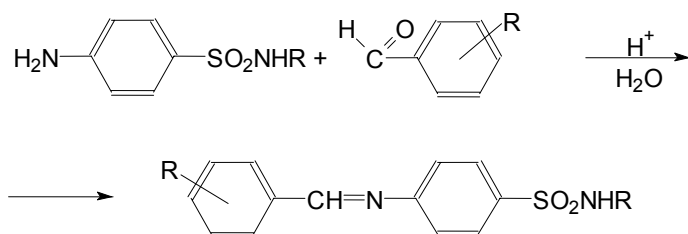
ідентифікації із солями важких металів дає змогу розрізнити лікарські засоби цієї групи:



6. При додаванні до розчину сульфаніламідів 1 %-ного розчину натрію нітропрусиду в присутності натрію гідроксиду і подальшому підкисленні утворюються червоні або червоно-коричневі розчини чи осади.

7. При нагріванні лікарських речовин у сухій пробірці (піроліз) утворюються плави різного кольору і виділяються різноманітні газоподібні продукти. Ця реакція дозволяє відрізнити деякі сульфаніламідів один від одного.

8. Лігнінова проба. Використовується для експрес-аналізу. Проводять на деревині або невибіленому газетному папері, при нанесенні на які сульфаніламідів або іншої речовини з первинною ароматичною аміногрупою й 1 краплі хлористоводневої кислоти з'являється оранжево-червоне забарвлення. У результаті гідролізу лігніну утворюються ароматичні альдегіди, які реагують з первинною ароматичною аміногрупою з утворенням шиффових основ:

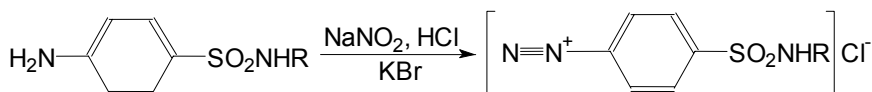


9. Для ідентифікації сульфаніламідів використовують УФ- та ІЧ-спектроскопію.

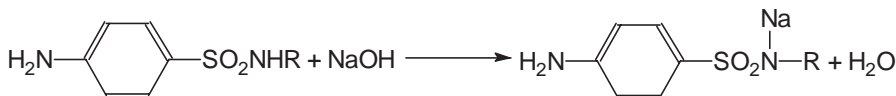
#### Кількісне визначення.

1. Більшість лікарських засобів цієї групи визначають методом нітри-тометрії. Речовину титрують натрію нітритом у кислому середовищі в

присутності каталізатора калію броміду при температурі не вище за 20 °С. Індикатори – внутрішні або зовнішні;  $s = 1$ :

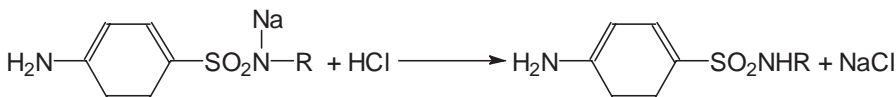


2. Алкаліметрія. Ґрунтується на кислотних властивостях сульфамідної групи. Кислотні форми титрують розчином натрію гідроксиду в присутності індикатора тимолфталеїну;  $s = 1$ :

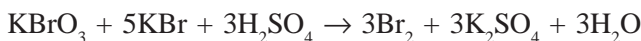


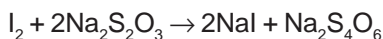
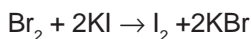
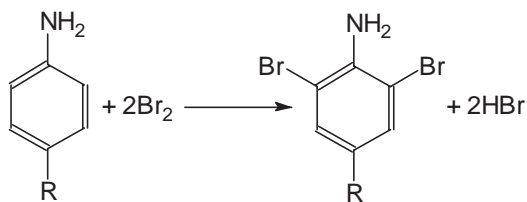
Оскільки натрієва сіль легко гідролізується з утворенням луґу, результати виходять занижені. Тому важливим є оптимальний вибір розчинника, який слід здійснювати з урахуванням констант дисоціації ( $K_a$ ). Лікарські речовини з  $K_a = 10^{-7}-10^{-8}$  (норсульфазол) розчиняють у водно-ацетоновому розчині або в спирті. Лікарські речовини з  $K_a = 10^{-9}$  (фталазол, фтазин і салазопіридазин) титрують тільки в неводних розчинниках (диметилформаміді), титрант – розчин натрію гідроксиду в суміші бензолу і метанолу. Лікарські речовини зі ще меншою константою, кислотні властивості яких виражені слабо, натрію гідроксидом не титруються.

3. Ацидиметрія. Натрієві солі сульфаміламідів можна титрувати кислотою в спиртово-ацетоновому середовищі, індикатор – метиловий оранжевий;  $s = 1$ :

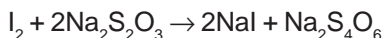
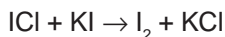
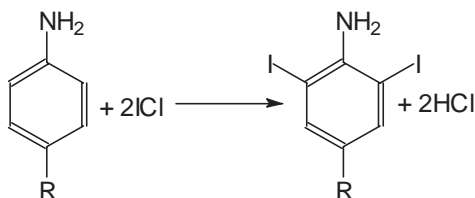


4. Броматометрія, зворотне титрування. Метод ґрунтується на реакції галогенування сульфаміламідних лікарських речовин. Титрованим розчином є калію бромат. Надлишок бромовизначається йодометрично, індикатор – крохмаль;  $s = 1,5$ :

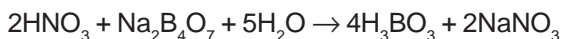
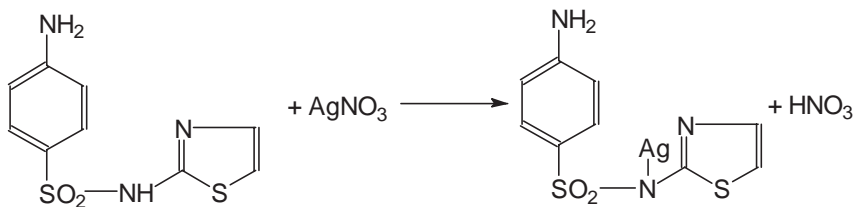




5. Йодохлорометрія, зворотне титрування. Полягає в галогенуванні лікарських речовин титрованим розчином йодмонохлориду, надлишок якого визначають йодометрично;  $s = 1/2$ :



6. Аргентометрія. Деякі сульфаніламіді можуть утворювати солі при взаємодії з аргентуму нітратом (наприклад, норсульфазол).



Для зниження концентрації іонів гідрогену, які роблять реакцію оборотною і розчиняють осад, титрування проводять у присутності натрію тетраборату, індикатор – калію хромат (метод Мора);  $s = 1$ .

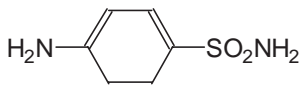
7. Фотоколориметрія. Ґрунтується на здатності сульфаніламідних лікарських засобів утворювати азобарвники.

8. Спектрофотометричні методи кількісного визначення.

**Застосування.** Хіміотерапевтичні лікарські засоби для лікування захворювань, викликаних стрептококами, гонококами, менінгококами, стафілококами, кишковою паличкою.

Сульфаніламіди мають бактеріостатичну дію. Фармакологічна активність сульфаніламідів пояснюється теорією конкурентного антагонізму. Їх дія пов'язується головним чином з порушенням утворення мікроорганізмами необхідних для розвитку ростових факторів – фолієвої і дигідрофолієвої кислот та інших речовин, у молекулу яких входить *n*-амінобензойна кислота. Сульфаніламідні лікарські засоби за хімічною будовою близькі до ПАБК. Вони використовуються мікробною клітиною замість ПАБК і тим самим порушують в ній хід обмінних процесів.

### Стрептоцид (Streptocidum) Sulfanilamide\*

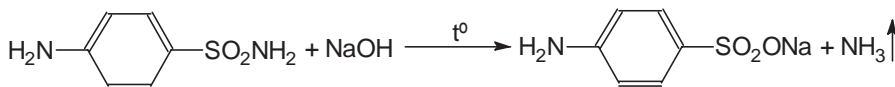


*n*-Амінобензолсульфамід

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді, в розведеній хлористоводневій кислоті, розчинах натрію гідроксиду, ацетоні, важкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

#### Ідентифікація:

1. При нагріванні з гідроксидом натрію відчувається запах амоніаку:



2. Лікарська речовина дає реакції на первинну ароматичну аміногрупу.

3. Плав синьо-фіолетового кольору, відчувається запах аніліну і амоніаку.

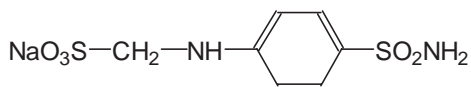
4. При дії окисників (гідрогену пероксиду і феруму (III) хлориду) з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

**Кількісне визначення.** Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів, крім алкаліметрії.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Для лікування ангіни, бешихи та інших кокових інфекцій.

### Стрептоцид розчинний (Streptocidum solubile) Sulfanilamide\*



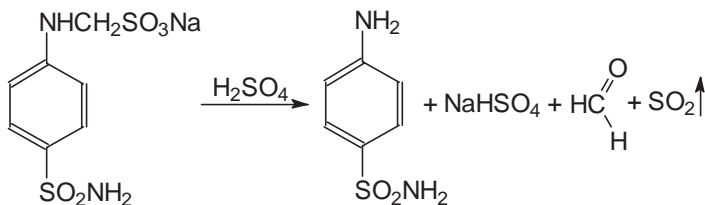
Натрію *p*-сульфамідобензоламінометансульфат

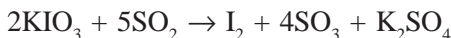
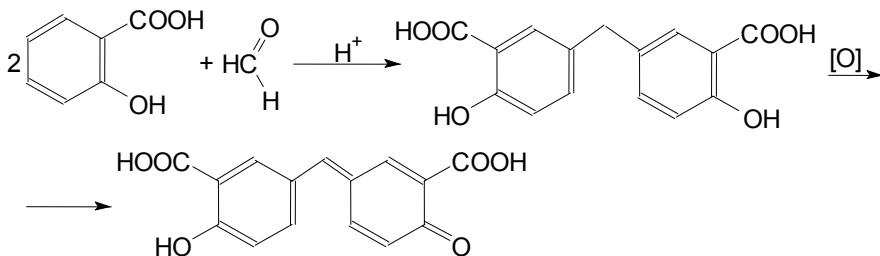
**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Розчинний у воді, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

#### Ідентифікація:

1. Не утворює азобарвник у звичайних умовах (після кислотного гідролізу утворює азобарвник вишнево-червоного кольору).
2. Субстанція дає реакції на іони натрію.
3. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кислоти саліцилової з'являється малинове забарвлення (реакція на формальдегід).

Одночасно виділяється сульфуру (IV) оксид (сірчистий газ, який можна виявити за виділенням йоду після додавання калію йодату:





**Випробування на чистоту.** Натрію сульфит. Визначають йодометрично, індикатор – крохмаль:

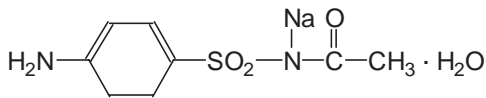


**Кількісне визначення:** Нітритометрія після лужного гідролізу,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Для лікування ангіни, бешихи та інших кокових інфекцій.

**Сульфацил-натрій (Sulfacylum-natrium)  
Альбуцид (Albucid-natrium)  
Sulfacetamidum natricum\***



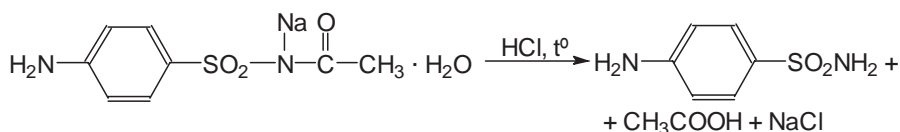
Натрію *p*-амінобензолсульфонілацетамід

**Властивості.** Білий, кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає характерні реакції на первинну ароматичну аміногрупу.
2. Субстанція дає реакції на іони натрію.
3. З розчином купрум(II) сульфату утворює осад блакитно-зеленого кольору, що не змінюється при стоянні.

4. У результаті кислотного гідролізу відчувається запах оцтової кислоти, яку визначають за утворенням етилацетату:

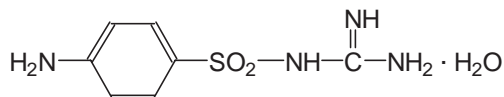


**Кількісне визначення.** Нітритометрія, ацидиметрія, а також інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У тарі, що оберігає від дії вологи і світла.

**Застосування.** Широко використовується в офтальмології у вигляді очних крапель при гнійних виразках рогової оболонки ока.

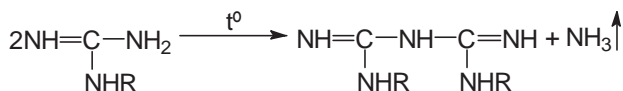
### Сульгін (Sulginum) Sulfaguanidine\*



*n*-Амінобензолсульфонілгуанідин

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у спирті й ацетоні. З кислотами хлористоводневою і нітратною розведеними утворює солі, розчинні у воді.

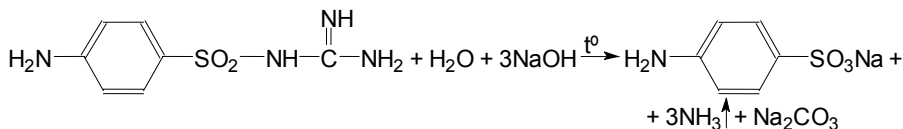
**Ідентифікація:** 1. Плав фіолетово-червоного кольору, відчувається запах амоніаку (відмінність від інших сульфаніламідів, за винятком уросульфану):



2. Сульгін, на відміну від уросульфану, не взаємодіє з лугами. Лікарський засіб збовтують з 0,1 *M* розчином натрію гідроксиду і додають 2–3 краплі фенолфталеїну – з'являється малинове забарвлення.

3. При нагріванні лікарського засобу з натрію гідроксидом виділяється амоніак:



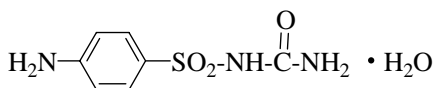


**Кількісне визначення.** Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Активний препарат для лікування кишкових інфекцій, наприклад, дизентерії.

### Уросульфан (Urosulfanum) Sulfacarbamide\*



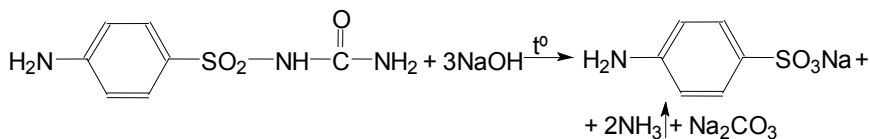
*n*-Амінобензолсульфонілсечовина

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, без запаху, кислий на смак. Малорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі, легкорозчинний в ацетоні, розведених кислотах і розчинах лугів.

#### Ідентифікація:

1. Плав фіолетово-червоного кольору, відчувається запах амоніаку (розкладання сечовини).

2. При нагріванні з натрію гідроксидом виділяється амоніак:



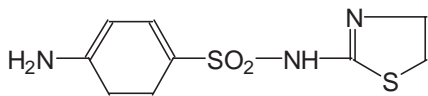
3. При нагріванні з 5 % розчином натрію нітриту з'являється рубіново-червоне забарвлення (відмінність від сульгіну та решти сульфаніл-амідних препаратів).

**Кількісне визначення.** Метод нітритометрії, а також інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

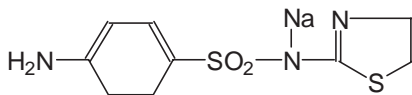
**Застосування.** Ефективний по відношенню до збудників інфекцій сечовивідних шляхів.

**Норсульфазол (Norsulfazolum)  
Sulfathiazole\***



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-тіазол

**Норсульфазол-натрій (Norsulfazolum-natrium)  
Sulfathiazolum natrium\***



Натрію 2-(*n*-амінобензолсульфамідо)-тіазол

**Властивості.** Норсульфазол – білий або білий з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, розчинний в розведених мінеральних кислотах, розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів.

Норсульфазол-натрій – пластинчасті, блискучі, безбарвні або з ледь жовтуватим відтінком кристали без запаху. Легкорозчинний у воді.

**Ідентифікація:**

1. З розчином купруму (II) сульфату утворюється осад брудно-фіолетового кольору.
2. З розчином кобальту хлориду – осад бузковий, що переходить у брудно-фіолетовий.
3. Плав темно-бурого кольору, відчувається запах гідрогенсульфіду (гетероциклічний сульфур), який визначають за почорнінням паперу, змоченого розчином плюмбуму (II) ацетату.

4. Субстанції дають реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

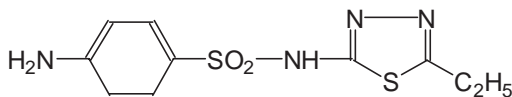
5. Натрієва сіль дає реакції на катіон натрію.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У тарі, що оберігає від дії вологи і світла.

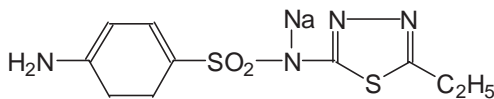
**Застосування.** При пневмонії, менінгіті, стафілококовому і стрептококовому сепсисі та інфекційних захворюваннях.

### Етазол (Aethazolum) Sulfaethidole\*



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-5-етил-1,3,4-тіадіазол

### Етазол-натрій (Aethazolum-natrium) Sulfaethidolum natricum\*



Натрію 2-(*n*-амінобензолсульфамідо)-5-етил-1,3,4-тіадіазол

**Властивості.** Етазол – білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок, без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі, легкорозчинний у розчинах лугів, малорозчинний у розведених кислотах.

Етазол-натрій – білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

1. З розчином купруму (II) сульфату – осад трав'янисто-зеленого кольору, що переходить у чорний.

2. З розчином кобальту (II) хлориду – білий осад.

3. Плав темно-бурого кольору, відчувається запах гідрогенсульфіду (гетероциклічний сульфур).

4. Субстанції дають реакції на первинну ароматичну аміногрупу.

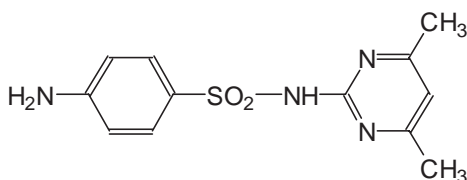
5. Натрієва сіль дає реакції на катіон натрію.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія або інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** При пневмонії, дизентерії, циститі, бешисі, ангіні, перитоніті, ранових інфекціях.

### Сульфадимезин (Sulfadimezinum) Sulfadimidine\*



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-4,6-диметилпіримідин

**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, ефірі і хлороформі, малорозчинний у спирті, легкорозчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів.

#### Ідентифікація:

1. З розчином купрум (II) сульфату утворює осад жовтувато-зеленого кольору, який швидко переходить у коричневий.

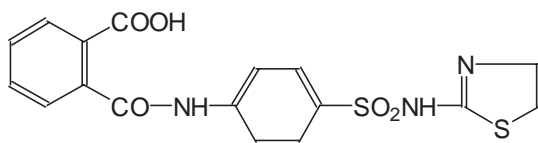
2. З розчином окисненого натрію нітроприсуду утворює фіолетове забарвлення.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія або інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** При пневмококових, стрептококових, менінгококових інфекціях, сепсисі, гонорейі, а також при інфекціях, викликаних кишковою паличкою.

**Фталазол (Phthalazolum)  
Phthalylsulfathiazole\***



2[n-(*o*-Карбоксибензамідо)-бензолсульфамідо]-тіазол

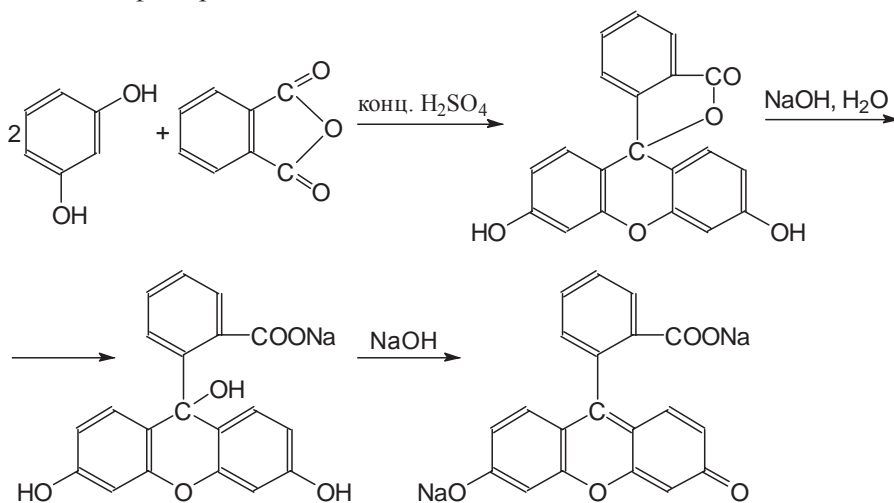
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, ефірі і хлороформі, дуже мало розчинний у спирті, розчинний у водних розчинах гідроксидів та карбонатів лужних металів.

**Ідентифікація:**

1. Не утворює азобарвник у звичайних умовах (після кислотного гідролізу утворює азобарвник).

2. Не розчиняється в кислотах.

3. У результаті кислотного гідролізу лікарського засобу виділяється фталева кислота, яку можна виявити за реакцією утворення флуоресцеїну. Після нагрівання з резорцином у присутності кислоти сульфатної концентрованої і додавання розчину натрію гідроксиду з'являється яскраво-зелена флуоресценція:

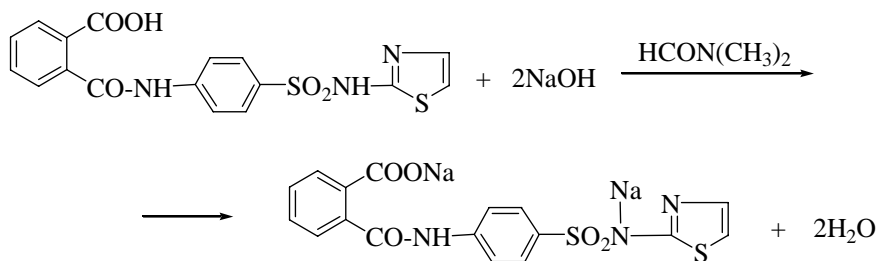


## Випробування на чистоту

*Фталева кислота* – визначають кількісно методом алкаліметрії.

*Норсульфазол* – визначають кількісно методом нітритометрії.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія у неводному середовищі, індикатор – тимоловий синій,  $s = 1/2$ . Лікарський засіб розчиняють у диметилформаміді, нейтралізованому за тимоловим синім, титрують розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу:



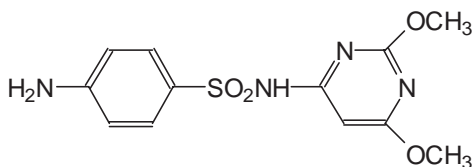
З відсоткового вмісту фталазолу віднімають вміст норсульфазолу, помножений на коефіцієнт 1,58 (відношення молярної маси фталазолу до молярної маси норсульфазолу).

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Антибактеріальний засіб. Фталазол накопичується в кишечнику, де відбувається його гідроліз із утворенням норсульфазолу. Використовується для лікування гострих кишкових захворювань.

Застосовують при дизентерії, колітах, гастроентеритах та інших кишкових інфекціях.

## Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxinum) Sulfadimethoxine\*



6-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-2,4-диметоксипіримідин

**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, легкорозчинний у кислоті хлористоводневій розведеній та розчинах лугів.

**Ідентифікація:**

1. З купруму (II) сульфатом лікарський засіб утворює аморфний осад брудно-жовтого кольору з зеленим відтінком.

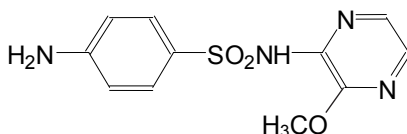
2. Субстанція дає реакції на первинну ароматичну аміногрупу.

**Кількісне визначення.** Нітриметрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антибактеріальний засіб тривалої дії для лікування пневмоній, бронхітів, тонзилітів, гнійних отитів, гнійних інфекцій сечостатевого шляху та ін.

**Сульфален (Sulfalenum)  
Sulfalene\***



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)–3-метоксипіразин

**Властивості.** Білий, інколи з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у розчинах лугів і кислот.

**Ідентифікація:**

1. Ультрафіолетовий спектр лужного розчину речовини в області від 310 до 340 нм має максимум поглинання при 325 нм±2 нм. Вимірювання проводять у порівнянні з його розчином у кислоті.

2. УФ-спектр кислого розчину речовини в області від 275 до 310 нм має максимум поглинання при 289 нм±2 нм. Вимірювання проводять у порівнянні з його розчином у лужному середовищі.

3. Субстанція дає характерні реакції на первинну ароматичну аміногрупу.

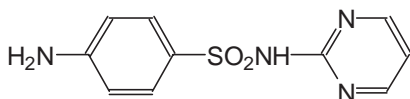
4. З розчином купруму (II) сульфату сульфален утворює осад брудно-зеленого кольору, що переходить у зеленувато-блакитний.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антибактеріальний засіб надтривалої дії. Період напіввиведення з крові складає в середньому 65 годин. Застосовують при інфекціях органів дихання, сечових шляхів, жовчних шляхів, гнійних інфекціях різної локалізації.

### Сульфазин (Sulfazinum) Sulfadiazine\*



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-піримідин

**Властивості.** Білий, інколи з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, розчинний у кислоті хлористоводневій і розчинах лугів.

#### Ідентифікація:

1. З розчином купруму (II) сульфату утворюється брудно-зелений з жовтуватим відтінком осад, що переходить у брудно-бузковий.
2. З розчином кобальту хлориду утворюється бузковий осад.
3. Субстанцію сульфазину нагрівають у тиглі, накритому годинниковим склом. Сублімат змішують зі спиртовим розчином резорцину і кислотою сульфатною. З'являється червоне забарвлення, яке від додавання крижаної води і розчину амоніаку переходить у синє або червонувато-синє.

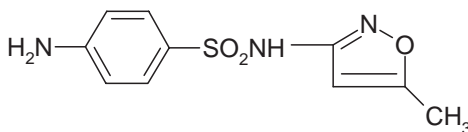
**Кількісне визначення.** Нітритометрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Сульфазин ефективний при інфекціях, викликаних гемолітичним стрептококом, пневмококом, гонококом, стафілококом, кишковою паличкою. У поєднанні з протималярійними засобами сульфазин застосовують для лікування стійких до ліків форм малярії.



**Сульфаметоксазол (Sulfamethoxazolium) (ДФУ)**  
**Sulfamethoxazole\***



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний в ацетоні, помірно розчинний у 96 %-ному спирті, малорозчинний в ефірі. Розчиняється у розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Субстанція дає реакції на первинні ароматичні аміни.

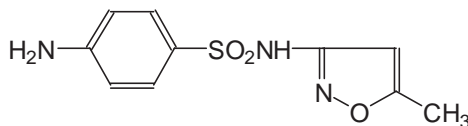
**Кількісне визначення.** Нітритометрія (ДФУ). Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

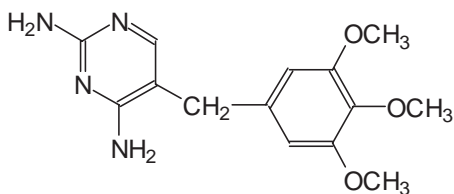
**Застосування.** Препарат антибактеріальної дії, схожий за хіміотерапевтичною активністю з іншими сульфаніламідними засобами.

**Ко-тримоксазол (Co-trimoxazolium)**  
**Бактрим (Bactrim)**  
**Бісептол**

Комбінований лікарський засіб, що містить дві діючі речовини: сульфаметоксазол і похідну діамінопіримідину – триметоприм.



4-Аміно-N-(5-метил-3-ізоксазоліл)бензолсульфонамід-  
сульфаметоксазол

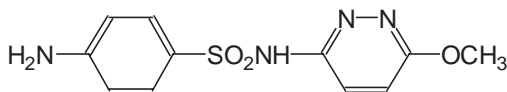


2,4-Діаміно-5-(3,4,5-триметоксибензил)-піримідин – триметоприм

Бактерицидний ефект пов'язаний з подвійною блокуючою дією на метаболізм бактерій: сульфаметоксазол перешкоджає біосинтезу дигідрофолієвої кислоти, а триметоприм порушує наступну стадію метаболізму – відновлення дигідрофолієвої кислоти до необхідної для розвитку мікроорганізмів тетрагідрофолієвої кислоти.

Ко-тримоксазол найбільш ефективний при інфекціях дихальних шляхів, сечових шляхів, шлунково-кишкового тракту, хірургічних інфекціях.

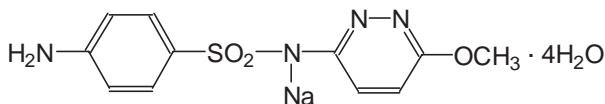
### Сульфапіридазин (Sulfapyridazinum) Sulfamethoxypridazine\*



6-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин

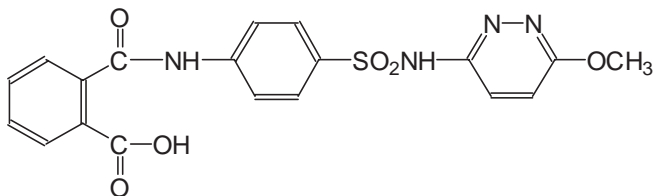
Належить до групи тривалодіючих сульфаніламідних засобів.

### Сульфапіридазин-натрій (Sulfapyridazinum-natrium)



Натрію 6-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин

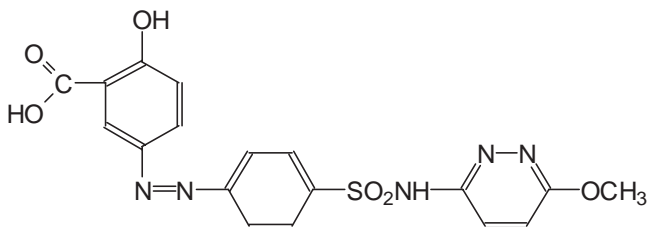
### Фтазин (Phthazinum)



6-(*n*-Фталіламінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин

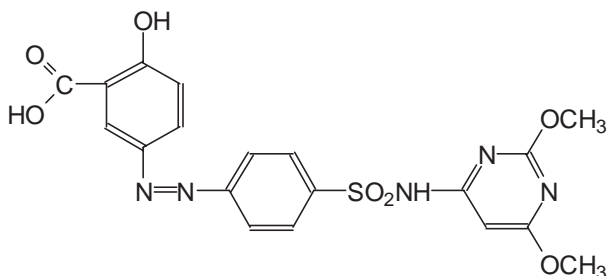
**Застосування.** Для лікування дизентерії, ентероколітів, коліту.

### Салазопіридазин (Salazopyridazinum) Salazodine\*



5-(*n*-[N-(3-Метоксипіридазиніл-6)-сульфамідо]-фенілазо)-  
саліцилова кислота

### Салазодиметоксин (Salazodimethoxinum)



5-{*n*-[(2,4-Диметоксипіримідиніл-6)-сульфамідо]-фенілазо}-  
саліцилова кислота

**Застосування.** Препарати салазоряду застосовують для лікування неспецифічних виразкових колітів, хвороби Крона.

---

---

## Гетероциклічні сполуки

---

---

Гетероциклічними сполуками називають органічні речовини, що містять цикли, до складу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів – гетероатомів.

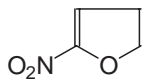
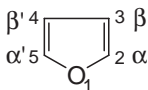
Найчастіше гетероатомами є нітроген, кисень та сульфур.

### Лікарські речовини – похідні п'ятичленних гетероциклів

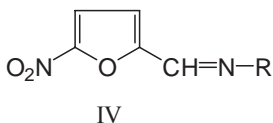
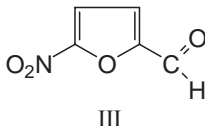
---

#### Лікарські речовини – похідні фурану

Фуран (I) – 5-членний гетероцикл з одним атомом кисену.

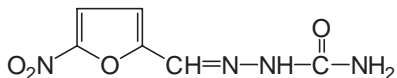


У медичній практиці застосовуються похідні нітрофурану (II), серед яких виділяється група синтетичних похідних 5-нітрофурфуролу (III) загальної формули (IV):

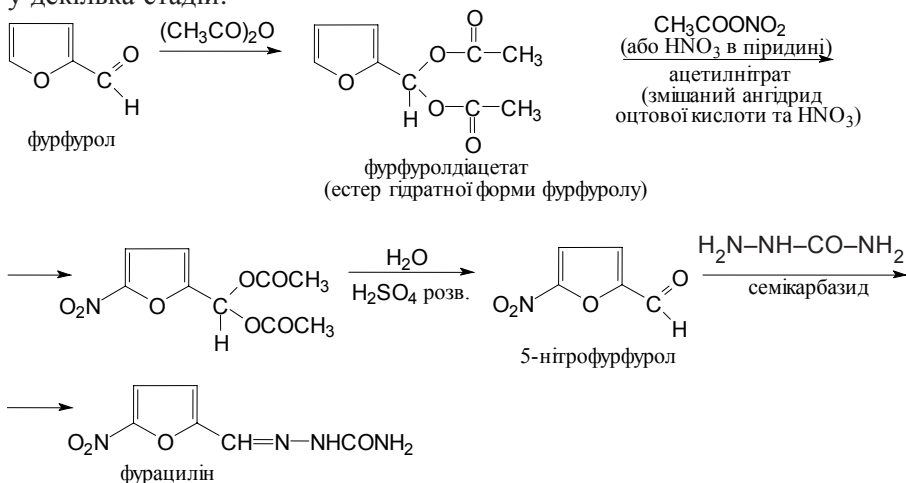


У медицині широко застосовуються нітрофурал, фурадонін, фуразолідон. Схожі за будовою, ці лікарські речовини мають подібні фізичні і хімічні властивості.

#### **Нітрофурал (Nitrofuralum) (ДФУ) Фурацилін (Furacilinum)**



**Добування.** Вихідною речовиною для синтезу фурациліну та інших лікарських засобів групи 5-нітрофурфуролу є фурфурол, який отримують у результаті гідролісної переробки відходів деревини, соломи, лущипиння соняшнику та іншої пентозановмісної сировини. Синтез проводять у декілька стадій:



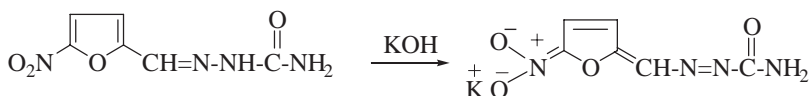
Похідні фурану – ацидофобні речовини, тому для нітрування фурфуролу застосовують не кислоту нітратну, а ацетилнітрат або суміш кислоти нітратної і піридину.

**Властивості.** Кристалічний порошок жовтого або коричнювато-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді (1:4200), у присутності натрію хлориду розчинність збільшується, малорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі, розчинний у розчинах лугів.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

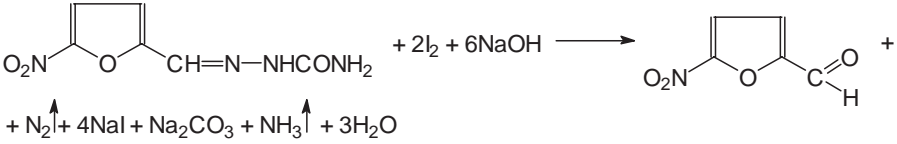
2. При розчиненні субстанції в диметилформаміді і подальшому додаванні розчину калію гідроксиду спиртового з'являється фіолетово-червоне забарвлення:



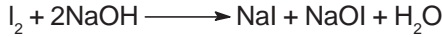




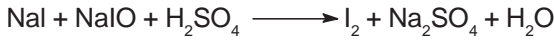
нагрівнику. До певної кількості розчину додають надлишок титрованого розчину йоду та розчин лугу. Відбувається окисно-відновна реакція, яку в загальному вигляді можна подати схемою:



У лужному середовищі йод знаходиться у вигляді йодиду та гіпоїодиду:



Після підкислення йод, що виділився, відтитрують розчином натрію тіосульфату з мікробюретки:



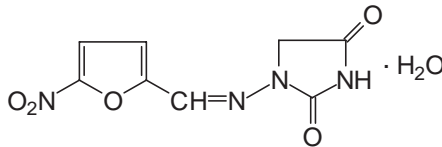
Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Фотокolorиметрія, яка полягає у визначенні оптичної густини забарвленого лужного розчину нітрофуралу.

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антибактерійний засіб, який діє на різноманітні грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми. Зовнішньо для лікування та попередження гнійно-запальних процесів та внутрішньо для лікування бактерійної дизентерії.

**Нітрофурантоїн (Nitrofurantoinum)  
Фурадонін (Furadoninum)**



1-(5-Нітрофуруриліденаміно)імідазолідин-2,4-діон

**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок або жовті кристали без запаху або із слабким запахом, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді і 96 %-ному спирті, малорозчинний в ацетоні, розчинний у диметилформаміді.

**Ідентифікація:**

1. Розчин фурадоніну в диметилформаміді, забарвлений у жовтий колір, при додаванні декількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду забарвлюється в коричнево-жовтий колір.

2. При взаємодії водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється темно-червоне забарвлення.

**Кількісне визначення:**

1. УФ-спектрофотометрія.

2. Фотоколориметрія за реакцією з водним розчином лугу.

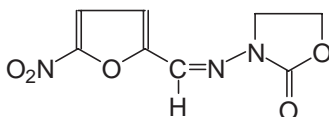
3. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант – розчин натрію метилату в суміші диметилформаміду і діоксану, індикатор – тимоловий синій,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Антибактерійний засіб.

**Фуразолідон (Furazolidonum)**

**Furazolidone \***



*N*-(5-Нітро-2-фурфуриліден)-3-амінооксазолідон-2

**Властивості.** Жовтий або зеленкувато-жовтий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Практично нерозчинний у воді та ефірі, дуже мало розчинний у 96 %-ному спирті.

**Ідентифікація:**

1. При нагріванні водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється буре забарвлення.

2. Розчин фуразолідону в диметилформаміді, забарвлений у жовтий колір, при додаванні декількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду забарвлюється у фіолетовий колір, на стінках пробірки – синій.

3. ІЧ-спектроскопія.



### Кількісне визначення:

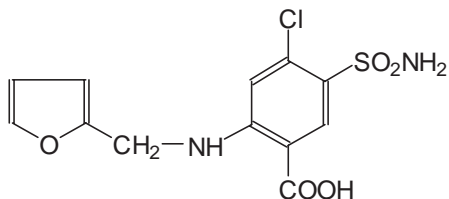
1. Фотоколориметрія за реакцією зі спиртовим розчином калію гідроксиду.

2. УФ-спектрофотометрія ( $\lambda=367$  нм,  $A_{1\text{см}}^{1\%}=750$ ).

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

**Застосування.** Антибактерійний та антипротозойний засіб.

### Фуросемід (Furosemidum) (ДФУ) Furosemide\*

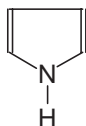


4-Хлор-2-(фурфуриламино)-5-сульфамойлбензойна кислота

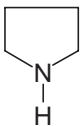
**Застосування.** Діуретичний (салуретичний) засіб.

## Лікарські речовини – похідні піролу

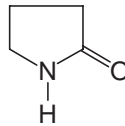
Похідні піролу, які застосовуються в медицині, найчастіше є похідними 2-оксопіролідину:



пірол

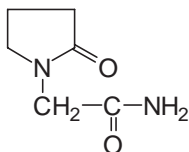


піролідин



2-піролідон

### Пірацетам (Pyracetatum) Ноотропіл

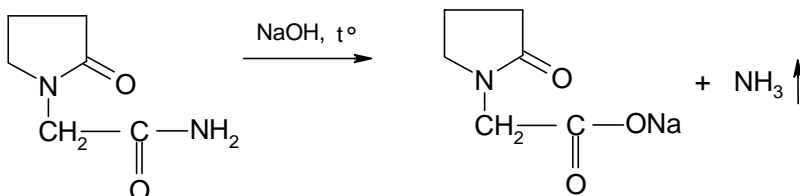


2-(2-Оксопіролідин-1-іл)ацетамід

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, легкокорозивний у воді й етанолі, мало розчинний у хлороформі.

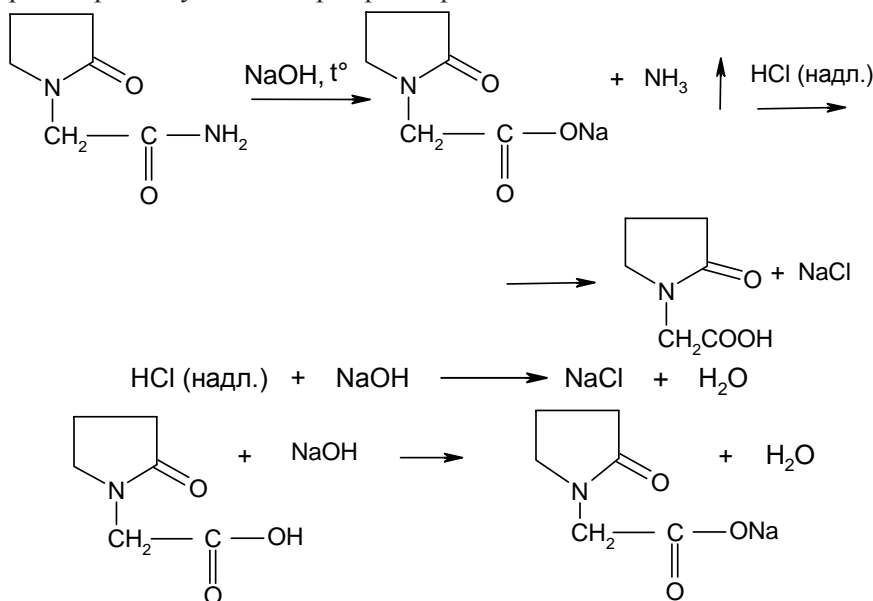
**Ідентифікація:**

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Відсутність виражених максимумів поглинання в УФ-спектрі 1 %-ного водного розчину в інтервалі 230–350 нм.
3. Виділення амоніаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду:



**Кількісне визначення:**

1. Згідно з *Ph. Eur.* попередньо проводять лужний гідроліз субстанції, після чого додають надлишок титрованого розчину кислоти хлористоводневої з наступним титруванням реакційної суміші розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, s = 1:

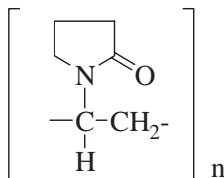


2. Визначення нітрогену в органічних сполуках (див. [саліциламід](#)).

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

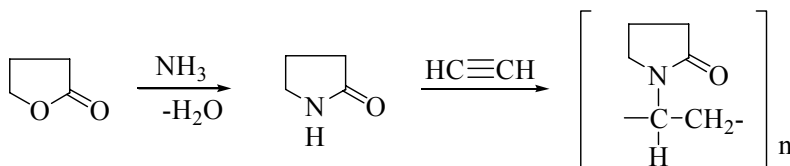
**Застосування.** Психотропний (ноотропний) засіб.

**Повідон (Povidonum) (ДФУ)  
Полівінілпіролідон (ПВП) (Polivinylpyrrolidonum)**



α-Гідро-ω-гідрополі[1-(2-оксо-піролідин-1-іл) етилен]  
(складається з лінійних полімерів 1-етенілпіролідин-2-ону)

**Добування.** Полімер *N*-вінілпіролідону одержують із  $\gamma$ -бутиролак-тону за схемою:



**Властивості.** Порошок або пластівці білого або жовтувато-білого кольору, гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному спирті і метанолі, малорозчинний в ацетоні.

**Ідентифікація:**

1. ІЧ-спектроскопія.
2. При додаванні до водного розчину субстанції розчину калію дихромату в присутності кислоти хлористоводневої утворюється оранжево-жовтий осад.
3. При додаванні до водного розчину субстанції розчину диметиламінобензальдегіду і кислоти сульфатної концентрованої з'являється рожеве забарвлення.
4. З 0,05 *M* розчином йоду утворює червоне забарвлення.

5. Нефармакопейні реакції: утворює осад з розчином калію тетраїодбісмутату (реактивом Драгендорфа) й лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактив Несслера) (реакція на третинний нітроген).

#### **Кількісне визначення:**

1. Визначення нітрогену в органічних сполуках (метод К'ельдаля) (ДФУ), титрант – розчин кислоти сульфатної, індикатор – суміш бромкрезолового зеленого і метилового червоного (див. мепротан).

2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль. Метод ґрунтується на утворенні у водно-спиртовому середовищі в присутності натрію ацетату комплексів ПВП з йодом.

3. Рефрактометрія (ентеродез, гемодез).

У препараті “Гемодез” кількісно визначають вміст кальцію – комплексометрично, калію – методом полуменевої фотометрії, хлоридів – аргентометрично.

**Зберігання.** 15 %-ний розчин ПВП для ін'єкцій і гемодез зберігають при температурі від 0 до +20 °С, ентеродез – від –10 до +30 °С.

**Застосування.** Входить до складу препаратів “Гемодез”, “Ентеродез”, “Неогемодез”, “Глюконеодез”.

3–5 %-ні розчини ПВП з молекулярною масою 30000–40000 застосовують як замітник плазми крові.

Здатність низькомолекулярних ПВП утворювати комплекси з токсичними речовинами, які швидко виводяться з організму, використовується для дезінтоксикації. З цією метою призначають ентеродез (*Enterodesum*) М. м. ПВП 12600 ± 2700 (порошок) для внутрішнього вживання; гемодез (*Haemodesum*) – водно-сольовий розчин, що містить 6 % ПВП (М. м. 12600 ± 2700) та іони Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; неогемодез (*Neohaemodesum*), який відрізняється від гемодезу молекулярною масою ПВП (8000 ± 2000), – для парентерального введення.

### **Повідон-йод (Povidonum iodatum) (ДФУ)**

Комплекс йоду та повідону.

**Властивості.** Аморфний порошок жовтувато-коричневого або червонувато-коричневого кольору. Розчинний у воді і 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ацетоні.

## Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. З розчином крохмалю утворює темно-синє забарвлення (реакція на йод).
3. Після знебарвлення розчину субстанції натрію сульфідом дає реакцію з розчином **калію дихромату** у кислому середовищі – утворюється світло-коричневий осад.

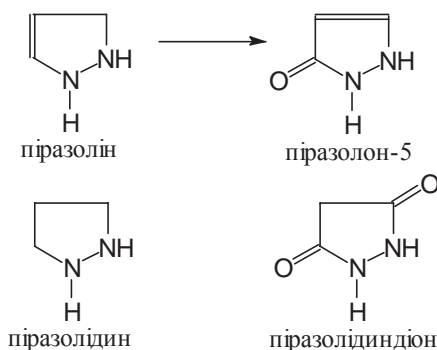
**Кількісне визначення.** Розчин субстанції, підкислений кислотою оцтовою розведеною титрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль. Розрахунок проводять за активним йодом.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Повідон-йод належить до йодофорів. При контакті зі шкірою та слизовими оболонками йод поступово і рівномірно вивільнюється, не викликаючи опіків.

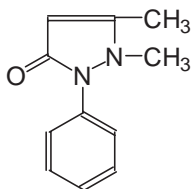
## Лікарські речовини – похідні піразолу

У медицині застосовуються як анальгетики, протизапальні та жарознижувальні засоби похідні піразоліну та піразолідину:



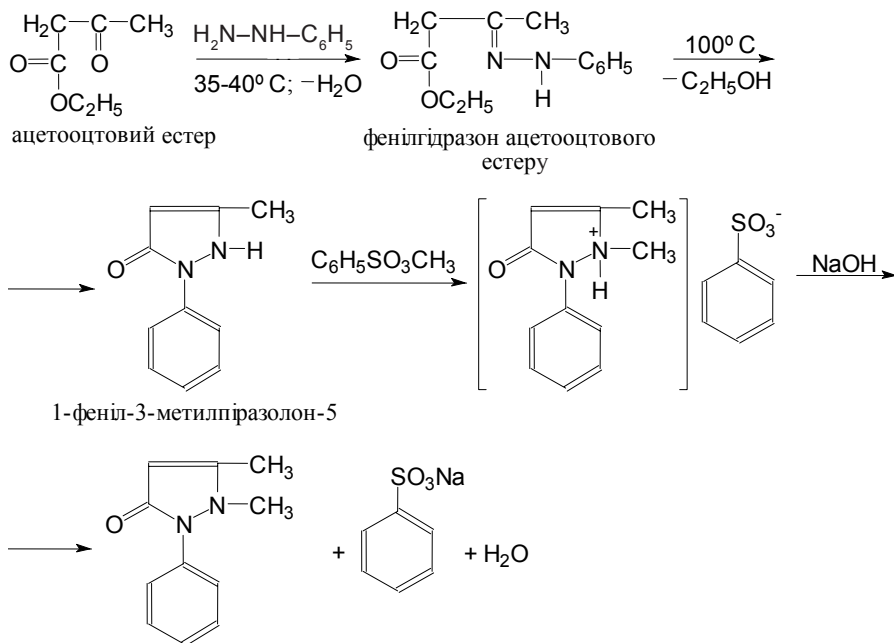
До похідних піразолону-5 належать антипірін та метамізолу натрієва сіль (анальгін), а до похідних піразолідиндіону – бутадіон.

**Феназон (Phenazone)**  
**Антипірин (Antipyrinum)**



1,5-Диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он

**Добування.** Уперше антипірин синтезовано Кнорром у 1883 році. Отримують його при конденсації ацетооцтового естеру з фенілгідазином з подальшим метилюванням продукту конденсації метиловим естером бензолсульфо кислоти за схемою:

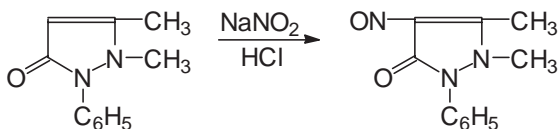


**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у спирті, хлороформі, важкорозчинний в ефірі.

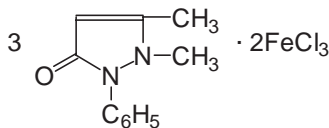
**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія.

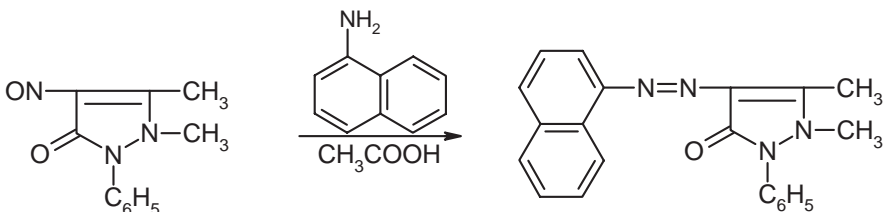
2. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі утворюється нітритоантипирин смарагдово-зеленого кольору:



3. Розчин антипирину від додавання феруму (III) хлориду забарвлюється в інтенсивний червоний колір внаслідок утворення комплексу ферипіріну:



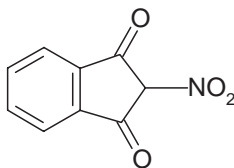
4. Утворення піразолонового барвника. Спочатку отримують нітритоантипирин, який з розчином  $\alpha$ -нафтиламіну дає фіолетово-червоне забарвлення:



Серед похідних піразолу цю реакцію дає тільки антипирин.

5. Із загальноалкалоїдними реагентами антипирин утворює осадки (наявність третинного нітрогену).

6. Специфічною і дуже чутливою реакцією на антипирин є реакція з 2-нітроіндантіоном (1:20000):

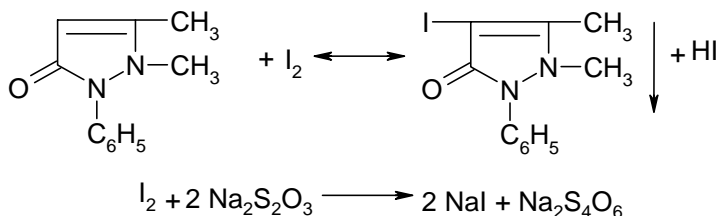


При цьому утворюється оранжеве забарвлення, що зникає від додавання амоніаку.

**Випробування на чистоту.** Специфічною домішкою в антипірині є натрію бензолсульфонат, який виявляють за розчиненням речовини в дихлоретані – розчин має бути безбарвним і прозорим.

**Кількісне визначення.** Йодометрія, зворотне титрування з контрольним дослідом, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ .

До розчиненої наважки лікарської речовини додають титрований розчин йоду, натрію ацетат і хлороформ. Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату:



Додавати натрію ацетат у реакційну суміш необхідно для зв'язування кислоти йодидної, яка може окиснюватися киснем повітря до вільного йоду, а також для попередження оборотності процесу йодування:



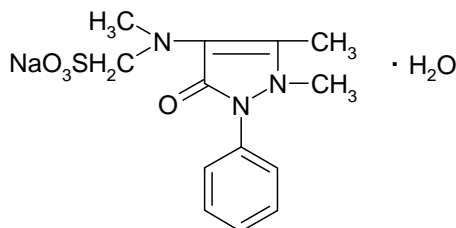
Йодопірин, що утворюється, нерозчинний у воді і може адсорбувати на своїй поверхні деяку кількість вільного йоду, у зв'язку з чим для розчинення осаду додають хлороформ.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Болезаспокійливий, жарознижуючий і протизапальний засіб. При місцевому застосуванні (10–20 %-ві розчини) виявляє деяку кровоспинну дію (носова, паренхіматозна кровотечі).

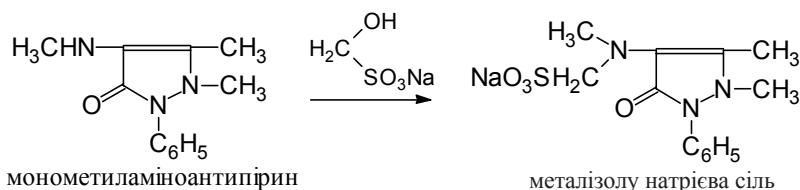


**Метамізолу натрієва сіль (Metamizolum natriicum) (ДФУ)**  
**Анальгін (Analginum)**  
**Metamizole Sodium \***



[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-*N*-метиламіно]метансульфонат

**Добування.** Здійснюють за такою схемою:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. У присутності вологи розкладається. Водні розчини при стоянні жовтіють. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті.

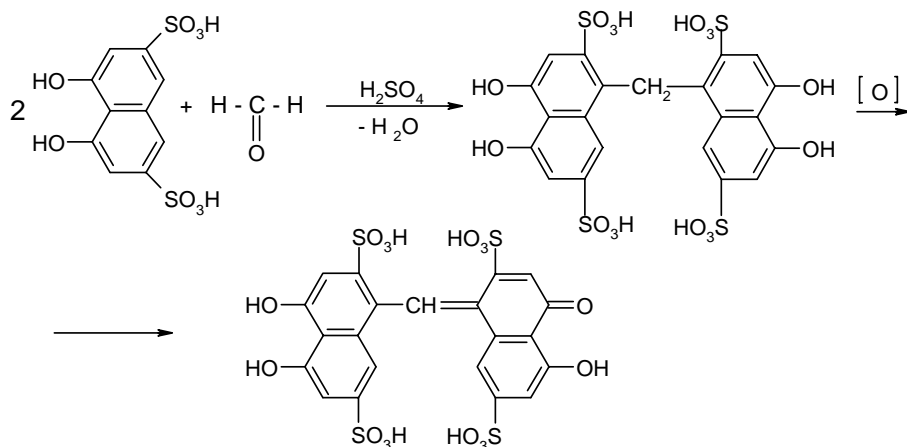
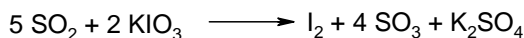
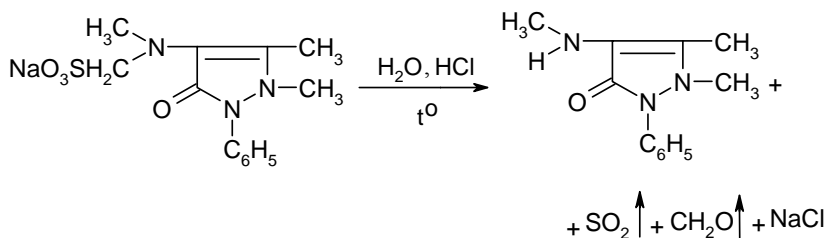
**Ідентифікація:**

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Субстанція з розчином гідрогену пероксиду концентрованого дає синє забарвлення, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в інтенсивно-червоне.

З іншими окисниками (FeCl<sub>3</sub>, хлорне вапно, HNO<sub>3</sub> конц.) анальгін також утворює забарвлені продукти окиснення.

3. Підкислений розчин субстанції обережно нагрівають. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим розчином калію йодату та розчином крохмалю. Пари сульфуру (IV) оксиду, що виділяються,

забарвлюють фільтрувальний папір у синій колір. Формальдегід, що виділяється, з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової у кислоті сульфатній дає синьо-фіолетове забарвлення:

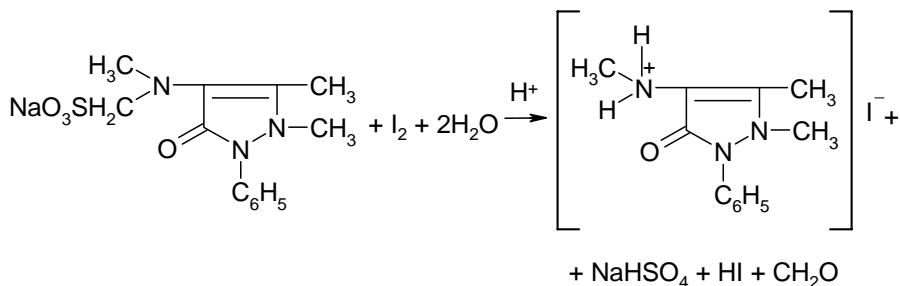


4. Субстанція дає реакції на іони натрію.

5. Нефармакопейна реакція. Підкислений спиртовий розчин субстанції при додаванні розчину калію йодату забарвлюється в малиновий колір (проміжні продукти окиснення), а при подальшому додаванні реактиву забарвлення посилюється і виділяється бурий осад йоду.

**Кількісне визначення.** Йодометрія (ДФУ), пряме титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ . Підкислений розчин субстанції титрують

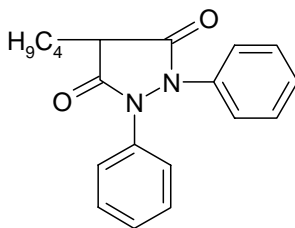
розчином йоду до появи блакитного забарвлення, що не зникає протягом 2 хвилин. Температура розчину у процесі титрування не повинна перевищувати 10 °С:



**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

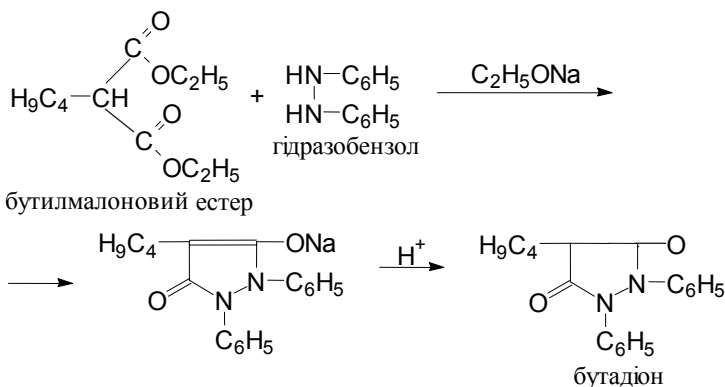
**Застосування.** За активністю та швидкістю дії анальгін перевершує антипін. Його розчинність сприяє швидкому всмоктуванню, а також полегшує виведення з організму. Він особливо зручний у тих випадках, коли необхідно терміново створити в крові високу концентрацію лікарської речовини.

### Бутадіон (Butadionum) Phenylbutazone \*

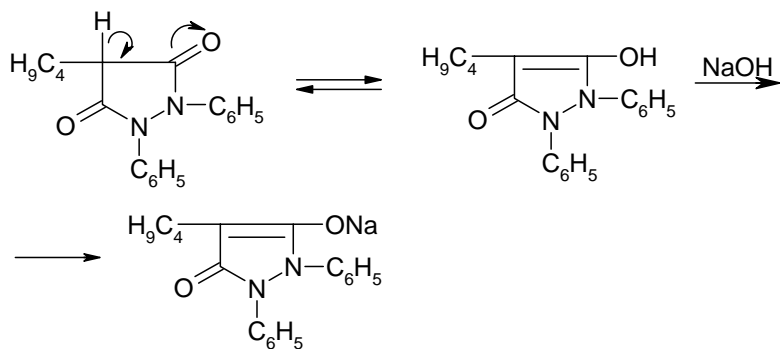


1,2-Дифеніл-4-бутилпіразолідиндіон-3,5

**Добування.** Конденсацією *n*-бутилмалонового естеру з гідразобензолом у присутності натрію етилату:



**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, легкорозчинний у розчині натрію гідроксиду, хлороформі, ефірі й ацетоні, практично нерозчинний у кислотах розведених. Розчинність бутадіону в гідроксидах лужних металів пояснюється його кислотними властивостями, зумовленими здатністю до keto-енольної таутомерії:



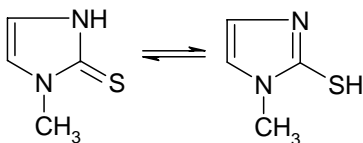
### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Після нагрівання субстанції із сумішшю кислот оцтової і хлористоводневої концентрованих додають натрію нітрит – з'являється жовте забарвлення. До одержаного розчину додають лужний розчин β-нафтолу; спостерігається випадіння коричнево-червоного осаду.



**Мерказоліл (Mercazolylum)  
Тіамазол (Tiamazolum)**

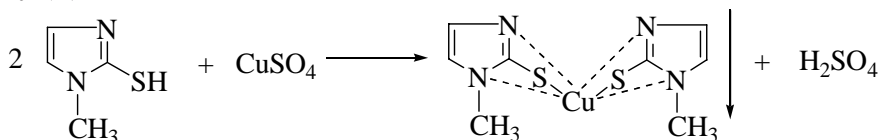


1-Метил-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-тіон

**Властивості.** Білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, етанолі, хлороформі, мало розчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

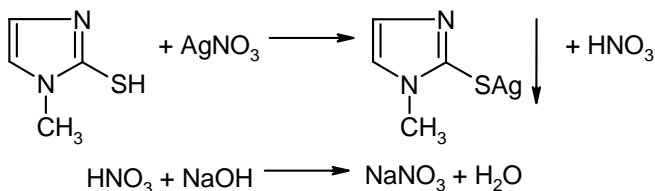
1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. Утворення меркаптидів із солями важких металів: з аргентуму нітратом – білий осад; з купрум(II) сульфатом – сіро-синій; з плюмбуму(II) ацетатом – жовтий:



3. При взаємодії лужного розчину мерказолілу з натрію нітропрусидом з'являється жовте забарвлення, яке переходить у зелене, а після додавання оцтової кислоти – у блакитне.

4. З амонію ванадатом – синьо-зелене забарвлення.

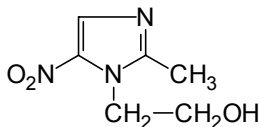
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія за замісником, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій,  $s = 1$ . Метод полягає в утворенні солі при взаємодії з аргентуму нітратом. Еквімолекулярну кількість кислоти нітратної титрують розчином натрію гідроксиду:



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла, в сухому місці.

**Застосування.** Антитиреоїдний засіб.

### Метронідазол (Metronidazolium) Flagyl \*



2-(2-Метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол

**Властивості.** Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі.

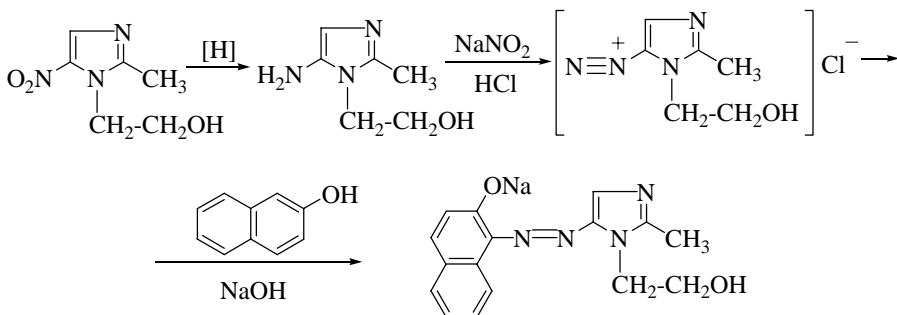
#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія.

2. При нагріванні з 4 %-ним розчином натрію гідроксиду з'являється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні кислоти хлористоводневої, а при підлученні виникає знову.

3. За температурою плавлення пікрату (148–153 °С).

4. Реакція утворення азобарвника після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи:



### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. УФ-спектрофотометрія.

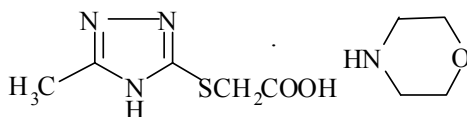
3. Фотоколориметрія.

**Зберігання.** У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антипротозойний засіб широкого спектру дії. Антибактерійний засіб для лікування анаеробних інфекцій. Застосовують також для лікування виразки шлунка і для сенсибілізації до спиртних напоїв при алкоголізмі.

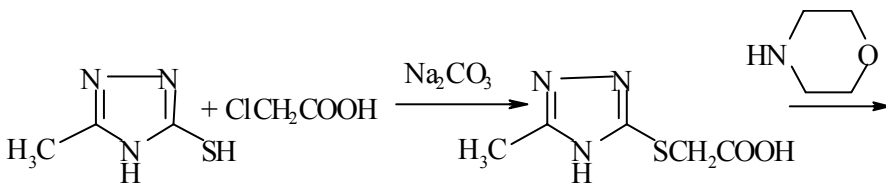
## Лікарські речовини – похідні триазолу

### Тіотриазолін (Thiotriazolin)



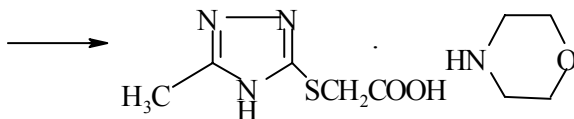
Морфолінію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат

**Отримання.** Здійснюють за схемою:



5-меркапто-3-метил-  
1,2,4 триазол

3-метил-1,2,4-триазоліл-  
5-тіооцтова кислота





**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого із сіруватим або жовтуватим відтінком, зі слабким специфічним запахом. Легкорозчинний у воді, помірно розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ацетоні, гексані та хлороформі.

**Ідентифікація:**

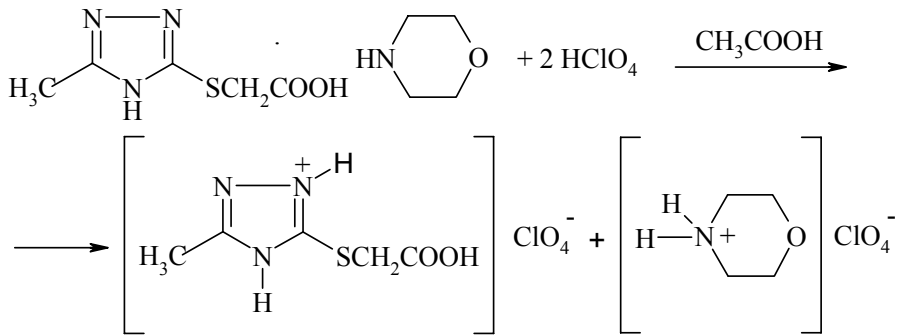
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення (від 147 °С до 152 °С), ІЧ-спектроскопія.

2. При нагріванні субстанції до розплавлення і закипання виділяються пари, у яких вологий червоний лакмусовий папір синіє.

3. У парах речовини при нагріванні спостерігається побуріння смужки фільтрувального паперу, змоченого розчином плюмбуму (II) ацетату.

4. При нагріванні речовини з *n*-диметиламінобензальдегідом та сумішшю оцтового ангідриду та кислоти оцтової льодяної (1:4) з'являється оранжево-коричневе забарвлення.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з паралельним проведенням контрольного досліду,  $s = 1/2$ .



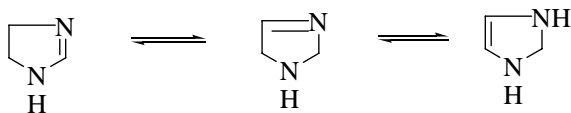
У лікарських формах (таблетки, ін'єкційні розчини, мазі, очні краплі), а також у комбінованих лікарських формах (тіацетам, індотрил, тіодарон) тіотриазолін визначають за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі 232 нм або хроматографічно.

**Зберігання.** У тарі, яка захищає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Гепато- і кардіопротектор. Має антиоксидантну, протизапальну, протівірусну та імунотимуючу дію.

## Лікарські речовини – похідні імідазоліну

Імідазолін – частково гідрований імідазол, може існувати в декількох таутомерних формах:

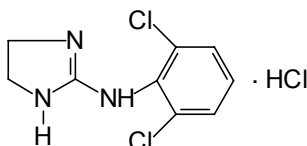


До лікарських засобів, похідних імідазоліну, належить клонідину гідрохлорид (клофелін).

### Клонідину гідрохлорид (Clonidini hydrochloridum) (ДФУ)

#### Клофелін (Clophelinum)

#### Catapresan \*



#### 2-[(2,6-Дихлорфеніл)аміно]-2-імідазоліну гідрохлорид

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96 %-ному етанолі, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.
2. Субстанція дає реакції на хлориди.

#### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, використовуючи як титрант розчин натрію гідроксиду етанольний. Кінець титрування встановлюють потенціометрично,  $s = 1$  (ДФУ).
2. Ацидиметрія в неводному середовищі (суміш оцтового ангідриду і кислоти мурашиної) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

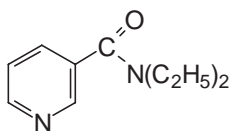
**Застосування.** Гіпотензивний засіб.

## Лікарські речовини – похідні шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом

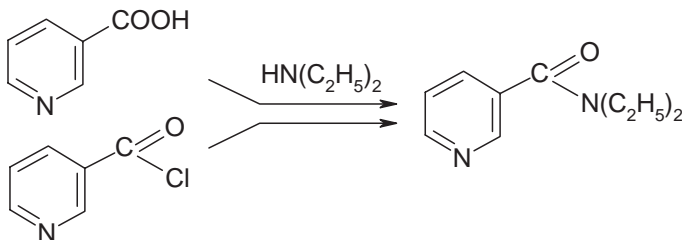
### Лікарські речовини – похідні піридину

До лікарських речовин цієї групи належать похідні піридинкарбонових кислот – ніотинової та ізоніотинової.

#### Діетиламід ніотинової кислоти (*Diaethylamidum acidi nicotinic*) *Nikethamidum, Nicethamidum* \*



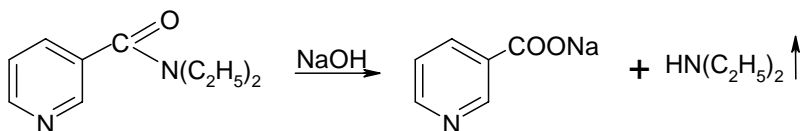
**Добування.** Синтезують взаємодією кислоти ніотинової або її хлорангідриду з діетиламіном:



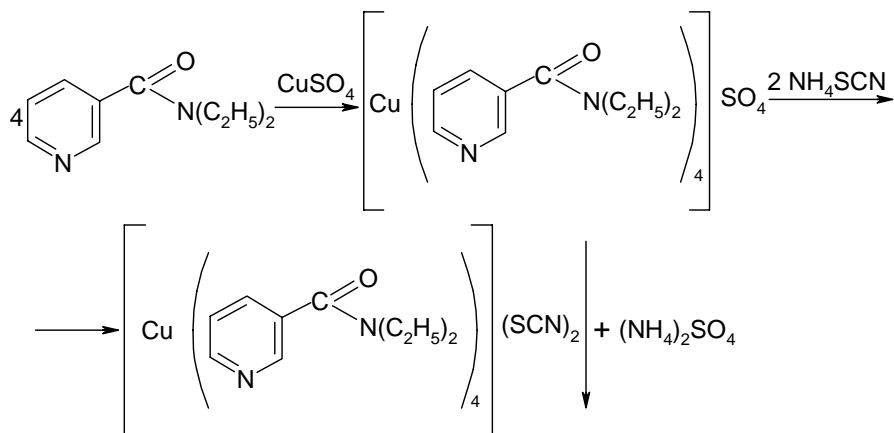
**Властивості.** Безбарвна або ледь жовтувата масляниста рідина зі слабким своєрідним запахом. Змішується з водою, 96 %-ним спиртом, ефіром і хлороформом у будь-яких співвідношеннях.

#### Ідентифікація:

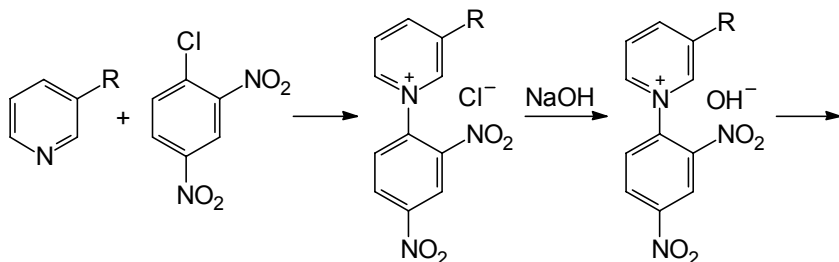
1. УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При кип'ятінні з розчином лугу виділяється діетиламін, який виявляють за характерним запахом:

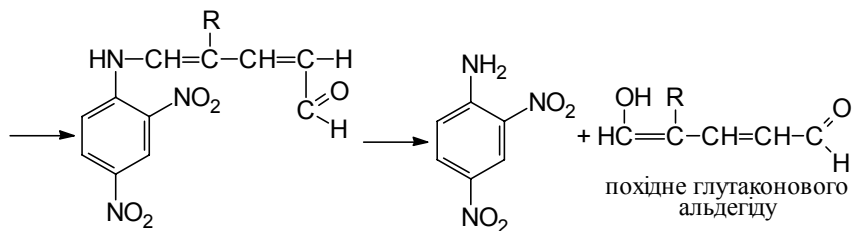


3. Із розчином купруму (II) сульфату утворюється синє забарвлення, а при подальшому додаванні амонію тіоціанату випадає яскраво-зелений осад:

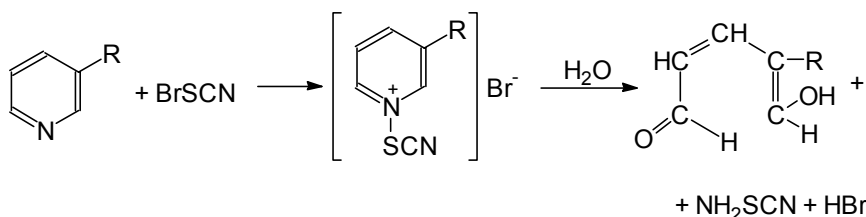
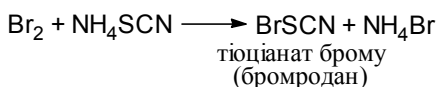


4. Субстанція дає характерну реакцію на піридиновий цикл. При кип'ятінні з 2,4-динітрохлорбензолом утворюється жовте забарвлення, яке від додавання розчину лугу переходить у фіолетове, а потім в бурято-червоне:

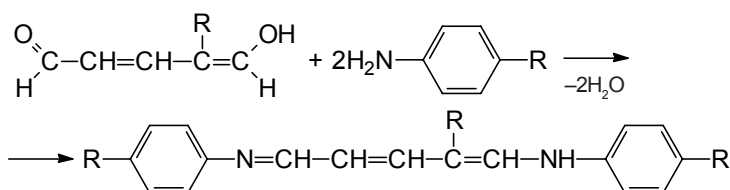




5. Розкриття піридинового кільця відбувається також при взаємодії з ціанобромідом (роданбромідним реактивом):



Похідне глутаконового альдегіду у лужному середовищі конденсується з первинними ароматичними амінами з утворенням шиффових основ, забарвлених у жовтий, оранжевий або червоний колір:



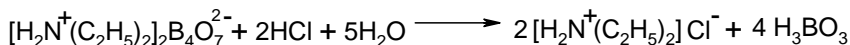
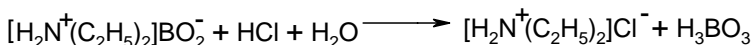
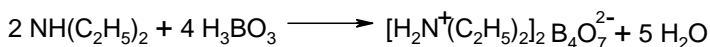
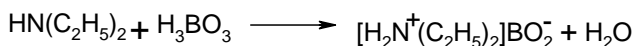
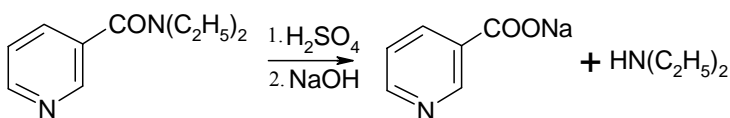
Визначають також температуру застигання, густину та показник заломлення діетиламідів кислоти нікотинової.

### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі (суміш кислоти оцтової безводної та оцтового ангідриду). Кінець титрування визначають потенціометрично,  $s = 1$ :



2. Модифікований метод визначення нітрогену (К'ельдаля). Лікарську речовину гідролізують кислотою сульфатною, розчин підлужують, діетиламін відганяють у приймач з кислотою борною і титрують розчином кислоти хлористоводневої, індикатор – метиловий червоний і метиленовий синій (2:1),  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** Оберігати від дії світла.

**Застосування.** Для приготування кордіаміну.

### Кордіамін (Cordiaminum)

25 % водний розчин діетиламідіу нікотинової кислоти.

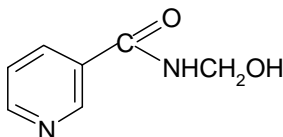
**Ідентифікація:** Див. діетиламід нікотинової кислоти.

**Кількісне визначення.** Рефрактометрія.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

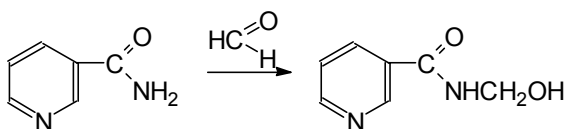
**Застосування.** Стимулятор нервової системи; аналептик.

### Нікодин (Nicodinum)



Гідроксиметиламід нікотинової кислоти

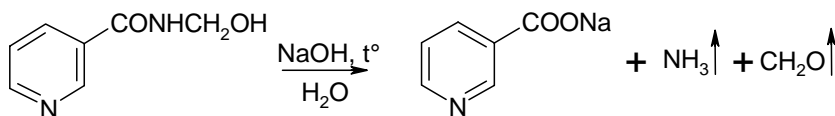
**Добування.** Синтезують конденсацією аміду кислоти нікотинової з формальдегідом:



**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Розчинний у воді, важкорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

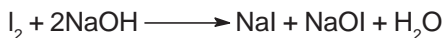
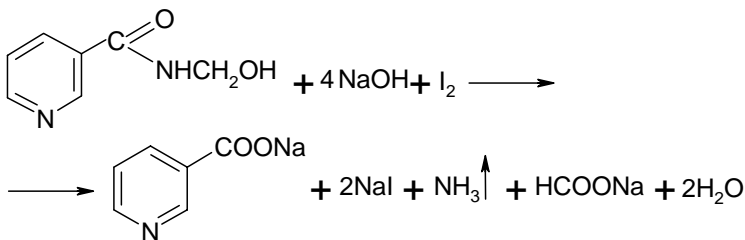
1. При нагріванні розчину нікодину з розчинами гідроксидів лужних металів виділяється амоніак, який виявляють за запахом:



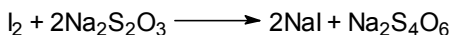
2. З динатрієвою сіллю кислоти хромотропової в присутності кислоти сульфатної концентрованої нікодин дає червоно-фіолетове забарвлення (реакція на формальдегід. Див. [Формальдегід](#)).

3. Наявність піридинового циклу підтверджують реакцією з 2,4-динітрохлорбензолом (див. [діетиламід нікотинової кислоти](#)). Утворюється оранжево-червоне забарвлення.

**Кількісне визначення.** Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



Надлишок йоду після підкислення реакційної суміші відтитрують натрію тіосульфатом:

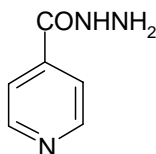


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла і вологи, при температурі не вище за 20 °С.

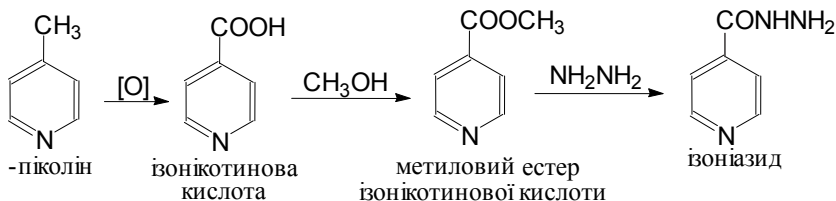
**Застосування.** Жовчогінний, бактеріостатичний, бактерицидний засіб.

### Ізоніазид (Isoniazidum)



Гідрозид ізонікотинової кислоти (ізонікотиноїлгідрозин)

**Отримання.** Здійснюють за такою схемою:



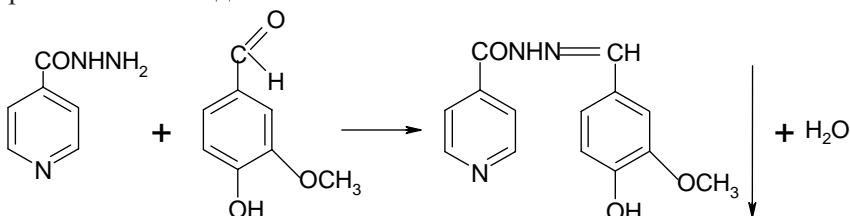


**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

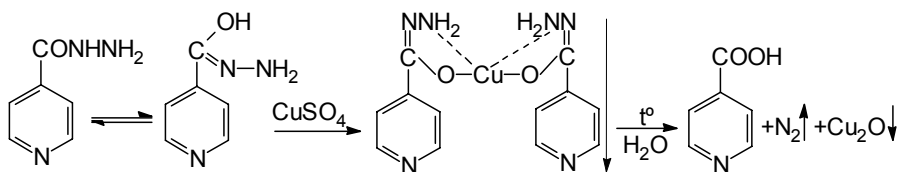
**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.

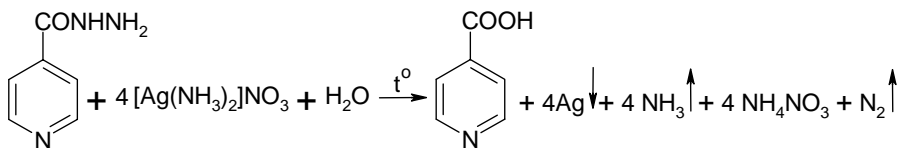
2. Визначають температуру плавлення гідразону (жовтий осад), отриманого взаємодією з ваніліном:



3. З розчином купруму (II) сульфату утворюється блакитне забарвлення й осад; при нагріванні розчин і осад набувають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого кольору, спостерігається виділення бульбашок газу:



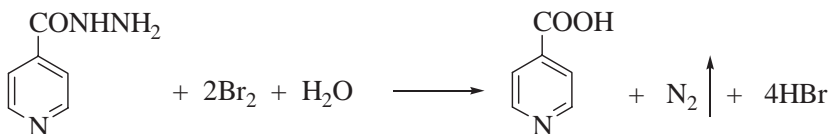
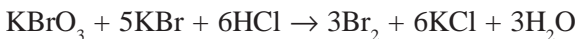
4. З амоніачним розчином аргентуму нітрату ізоніазид утворює спочатку жовтуватий осад, потім – наліт металічного срібла на стінках пробірки:



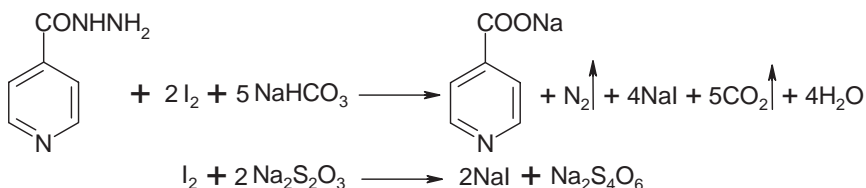
5. Субстанція дає реакції на піридиновий цикл (див. діетиламід кислоти нікотинової).

**Кількісне визначення:**

1. Броматометрія, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний, s = 1,5. Метод ґрунтується на окисненні субстанції бромом:



2. Йодометрія в присутності натрію гідрокарбонату, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :

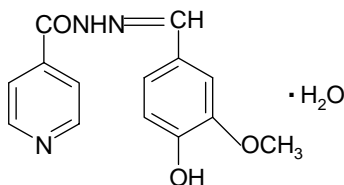


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

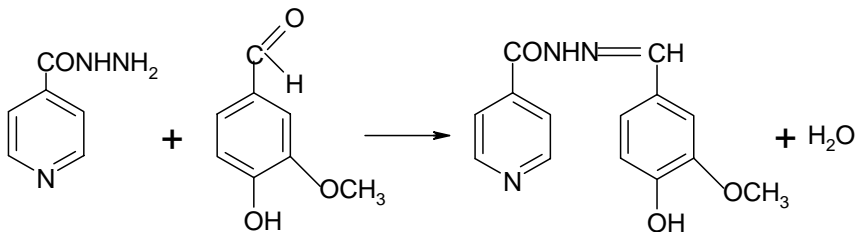
**Застосування.** Протитуберкульозний засіб.

### Фтивазид (Phthivazidum)



3-Метокси-4-гідроксibenзиліденгідразид ізонікотинової кислоти гідрат

**Добування.** Синтезують фтивазид конденсацією ізоніазиду з ваніліном:

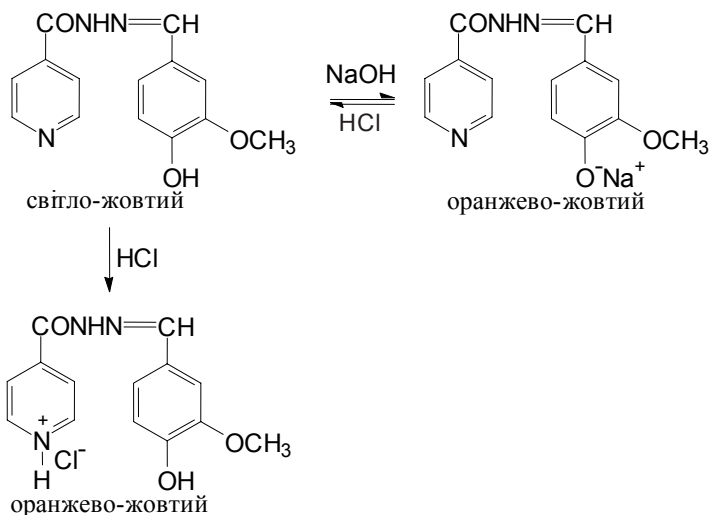


**Властивості.** Світло-жовтий або жовтий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом ваніліну, без смаку. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті, легкорозчинний у кислотах і розчинах лугів.

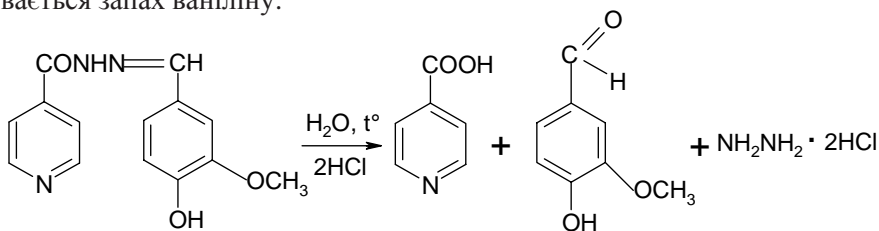
**Ідентифікація:**

1. Після нагрівання з 2,4-динітрохлорбензолом і додавання луку утворюється жовтувато-буре забарвлення, яке з часом посилюється.

2. При додаванні розчину луку до спиртового розчину фтивазиду світло-жовте забарвлення змінюється на оранжево-жовте. При поступовому додаванні кислоти хлористоводневої розчин стає знову жовтим, а потім оранжево-жовтим (реакція підтверджує амфотерні властивості фтивазиду):

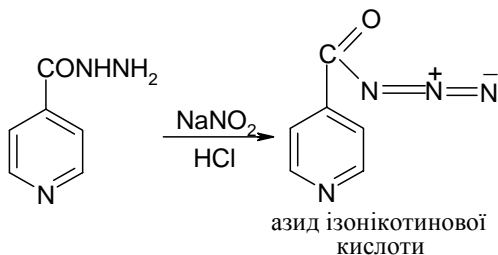


3. При нагріванні фтивазиду з кислотою хлористоводневою відчувається запах ваніліну:

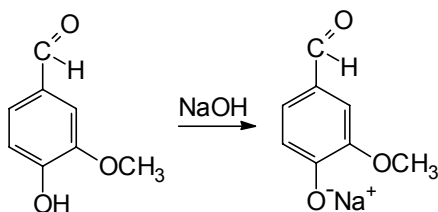


**Випробування на чистоту.** Визначають специфічні домішки – ізоніазид і ванілін.

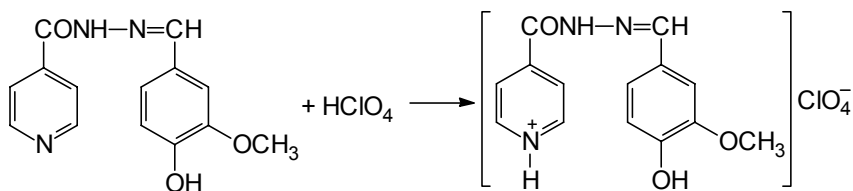
Для виявлення ізоніазиду субстанцію збовтують з водою, фільтрують, до фільтрату додають кислоту хлористоводневу, розчин натрію нітриту і цією сумішшю змочують йодкрохмальний папір. Відсутність синьої плями означає наявність домішки:



Ванілін визначають у фільтраті після збовтування субстанції з водою. Відсутність забарвлення після підлужування і додавання фенолфталеїну свідчить про наявність домішки:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий. Титрування ведуть до переходу червоно-коричневого забарвлення в сіро-зелене, оскільки солі фтивазиду мають оранжево-жовтий колір,  $s = 1$ :



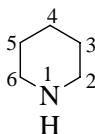
Паралельно проводять контрольний дослід (перехід забарвлення від фіолетового до синього).

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Протитуберкульозний засіб.

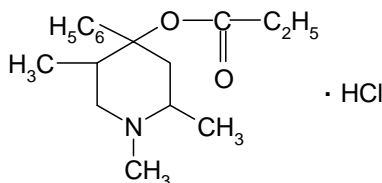
## Лікарські речовини – похідні піперидину

Піперидин – повністю гідрований аналог піридину:



До лікарських засобів, похідних піперидину, належить зокрема промедол.

### Промедол (Promedolum) Trimeperidini Hydrochloridum \*



1,2,5-Триметил-4-пропіонілокси-4-фенілпіперидину гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом. Легкорозчинний у воді і хлороформі, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі та бензолі.

#### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Утворення пікрату жовтого кольору.
3. Хлороформний розчин субстанції обережно додають по стінках пробірки до реактиву Маркі (розчин формальдегіду в кислоті сульфатній концентрованій) – на межі двох фаз з'являється кільце червоного кольору.

4. При взаємодії з амонію ванадатом у кислоті сульфатній концентрованої з'являється зелене забарвлення.

#### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. Аргентометрія, зворотне титрування,  $s = 1$ .

3. Йодометрія, зворотне титрування,  $s = 1/3$ .

4. Алкаліметрія у присутності органічного розчинника,  $s = 1$ .

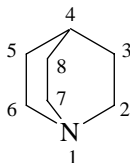
5. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Анальгетик (наркотичний).

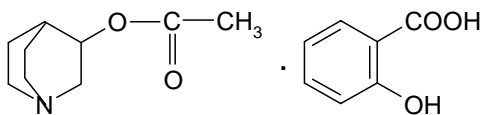
### Лікарські речовини – похідні хінуклідину

Хінуклідин – 1,4-етиленпіперидин-(1-азабіцикло-[2,2,2]-октан):



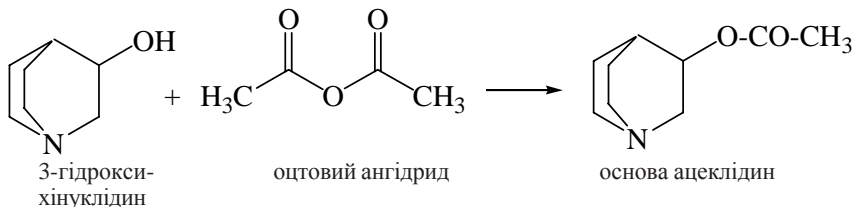
До лікарських засобів, похідних хінуклідину, належать ацеклідин, оксилідин, фенкарол.

#### Ацеклідин (Aceclidinum)



3-Ацетоксихінуклідину саліцилат

**Отримання.** Синтез здійснюють за такою схемою:



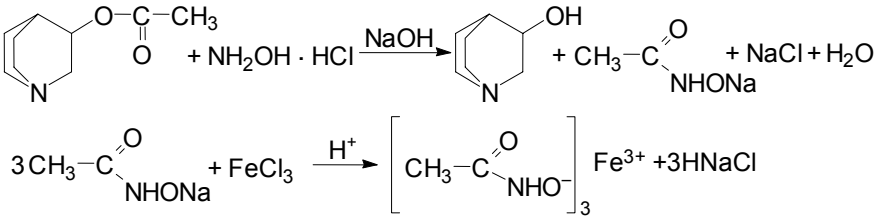


**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація.**

1. До ацеклідину додають кислоту лимонну, оцтовий ангідрид і струшують – з'являється зеленкувато-жовте забарвлення, що переходить у вишнево-червоне.

2. Гідроксамова проба на естерну групу після відділення кислоти саліцилової. Утворюється феруму гідроксамат червоно-бурого кольору:



3. Реакція на саліцилат-іони (фіолетове забарвлення з феруму (III) хлоридом).

**Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий, s = 1.

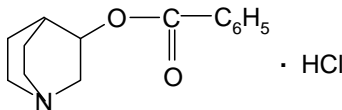
2. Алкаліметрія за пов'язаною саліциловою кислотою в присутності хлороформу, s = 1.

3. Фотоколориметрія за забарвленим гідроксаматом феруму.

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому місці.

**Застосування.** Холіноміметичний (міотичний) засіб.

**Оксилідин (Oxylidinum)  
Benzoclidini Hydrochloridum \***



3-Бензоїлоксихінуклідину гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ацетоні та ефірі.

**Ідентифікація:**

1. За температурою плавлення пікрату (190–195 °С).
2. Утворення феруму гідроксамату темно-фіолетового кольору (гідроксамова проба на естери).
3. Субстанція дає реакцію на хлориди.
4. Визначення температури плавлення субстанції (246–250 °С).

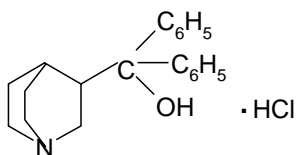
**Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .
2. Фотоколориметрія.

**Зберігання.** У тарі, яка оберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Заспокійливий, гіпотензивний засіб.

**Фенкарол (Phencarolum)  
Quifenadine\***

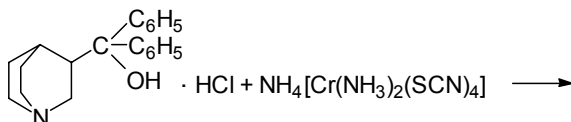


Хінуклідил-3-дифенілкарбінолу гідрохлорид

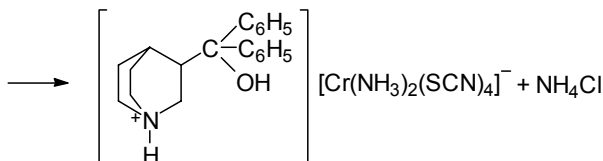
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у воді та етанолі, практично нерозчинний у хлороформі.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. Реакція з розчином амонію рейнекату – утворюється осад рожевого кольору, розчинний в ацетоні:







3. Утворення вишнево-коричневого забарвлення з реактивом **Маркі** (реакція на фенольний радикал).

#### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. УФ-спектрофотометрія.

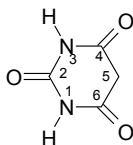
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антигістамінний засіб.

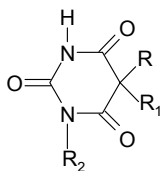
## Лікарські речовини – похідні шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами: похідні піримідину

### Лікарські речовини – похідні барбітурової кислоти

В основі структури барбітурової кислоти, яку можна розглядати як циклічний уреїд, лежить піримідиновий цикл. Похідні барбітурової кислоти – барбітурати – застосовуються в медицині як снодійні, заспокійливі та протисудомні засоби.



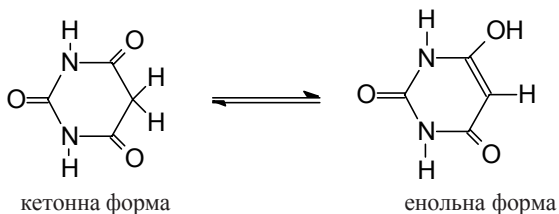
Барбітурова кислота



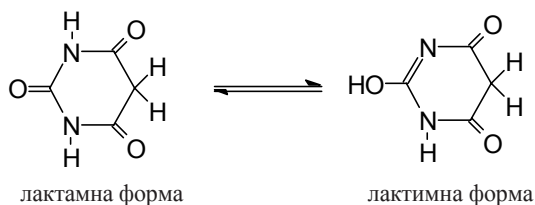
Барбітурати (загальна формула)

Кислотні властивості барбітурової кислоти зумовлені рухливістю атомів гідрогену метиленової та імідної груп. У зв'язку з цим для барбітурової кислоти характерні два види таутомерії:

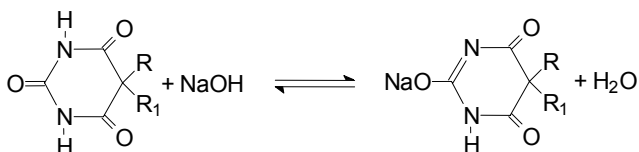
1) кето-енольна, зумовлена рухливістю гідрогену метиленової групи:



2) лактам-лактимна, зумовлена рухливістю гідрогену імідної групи:

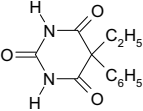
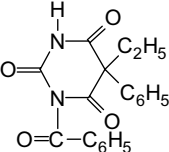
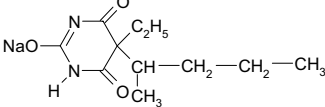
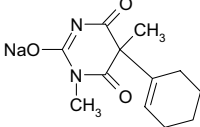
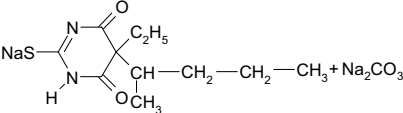


Барбітурова кислота в 5–6 разів сильніша за оцтову. 5-Монозаміщені барбітурової кислоти – також досить сильні кислоти (наприклад, 5-етилбарбітурова кислота), а 5,5-дизаміщені (наприклад, 5,5-діетилбарбітурова кислота) – дуже слабкі кислоти, слабкіші за карбонатну. Кислі властивості барбітуратів дозволяють отримувати сольові форми, які, на відміну від кислотних форм, розчинні у воді:



### Лікарські речовини групи барбітуратів

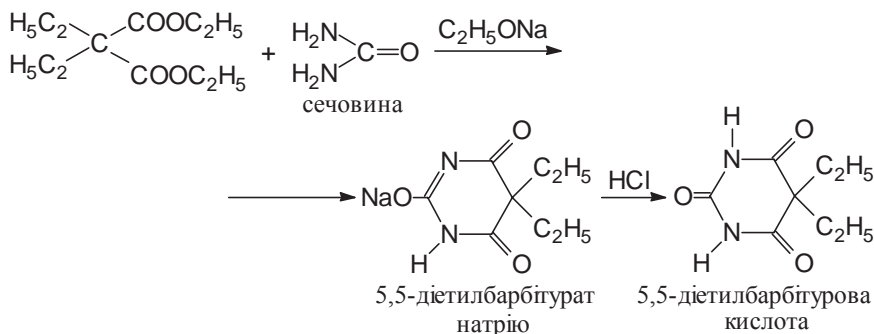
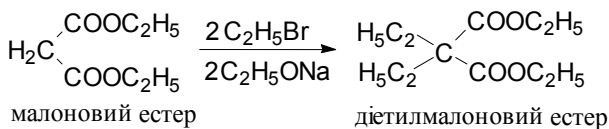
Лікарська речовина Латинська, українська, міжнародна назва	Хімічна структура, хімічна назва
Барбітал Barbitalum <b>Barbital*</b>	<p style="text-align: center;">5,5- діетилбарбітурова кислота</p>

Фенобарбітал Phenobarbitalum <b>Luminal*</b>	 5-етил-5-фенілбарбітурова кислота
Бензонал Benzonalum <b>Benzobarbitalum*</b> <b>Benzobarbital*</b>	 1-бензоіл-5-етил-5-фенілбарбітурова кислота
Етамінал-натрій Aethaminalum-natrium <b>Nembutal*</b> <b>Pentobarbitalum Natricum*</b>	 5-етил-5-(2'-аміл)-барбітурат натрію
Гексенал Hexenalum <b>Hexobarbital Sodium*</b> <b>Hexobarbitalum Natricum*</b>	 1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-іл)-барбітурат натрію
Тіопентал-натрій Thiopentalum-natrium <b>Thiopentalum Natricum cum Natrii Carbonate*</b> <b>Thiopental Sodium with Sodium Carbonate*</b>	 суміш 5-етил-5-(2'-аміл)-2-тіобарбітурату натрію з безводним натрію карбонатом

**Добування.** Синтез похідних барбітурової кислоти складається з двох етапів:

- 1) отримання відповідного естеру маленової кислоти;
- 2) конденсація отриманого естеру з сечовиною в присутності натрію алкоголяту в розчині абсолютного спирту.

Як приклад можна навести схему синтезу барбіталу:



**Властивості.** Білі кристалічні речовини, біла піноподібна маса (гексенал) або суха пориста маса жовтуватого кольору зі своєрідним запахом (тіопентал-натрій), гіркі на смак. Барбітурати-кислоти практично не розчинні або дуже мало розчинні у воді, розчинні або важко розчинні в спирті й інших органічних розчинниках, легкокорозивні в розчинах лугів. Барбітурати-солі гігроскопічні, розчинні або легкокорозивні у воді і спирті, практично нерозчинні в ефірі.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:

з аргентуму нітратом – білий осад;

з кобальту (II) нітратом у присутності кальцію хлориду – синьо-фіолетове забарвлення та осад (групова реакція на барбітурати, за винятком N-заміщених) (ДФУ);

з купрум (II) сульфатом в присутності калію гідрокарбонату і калію карбонату (специфічна реакція):

**барбітал** – синє забарвлення і осад червоно-бузкового кольору;

**фенобарбітал** – осад світло-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні;

**бензонал** – сіро-блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад;

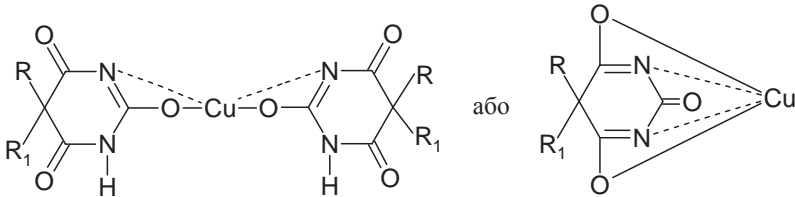
**етамінал-натрій** – осад блакитного кольору;

**гексенал** – блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад;

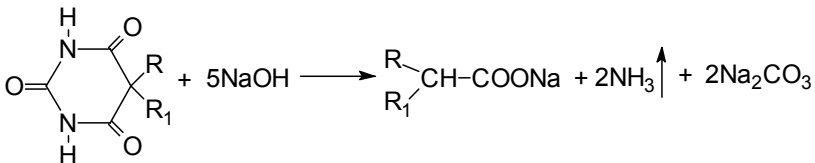
**тіопентал-натрій** – жовто-зелене забарвлення із зависсю.

Реакції необхідно проводити в нейтральному середовищі (щоб запобігти утворенню осадів гідроксидів металів). Кислотні форми спочатку нейтралізують розчином натрію гідроксиду.

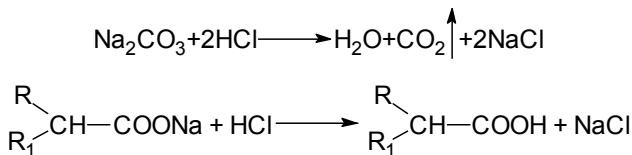
Припускають, що склад комплексів може бути таким:



3. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизаміщених похідних оцтової кислоти, амоніаку і натрію карбонату:



При подальшому підкисленні виділяються бульбашки газу ( $\text{CO}_2$ ) і відчувається характерний запах похідних оцтової кислоти:



4. Реакції утворення забарвлених продуктів при конденсації:

а) з формальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою:

фенобарбітал, бензонал – рожеве забарвлення;

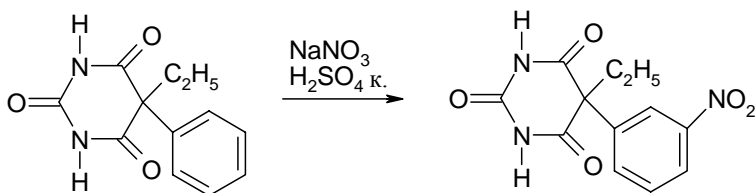
гексенал – темно-червоне з зеленою флуоресценцією;

б) з *n*-диметиламінобезальдегідом і кислотою сульфатною концентрованою:

етагінал-натрій – вишнево-червоне забарвлення;  
барбітал – жовте.

Специфічні реакції зумовлені наявністю замісників у положеннях 1 і 5.

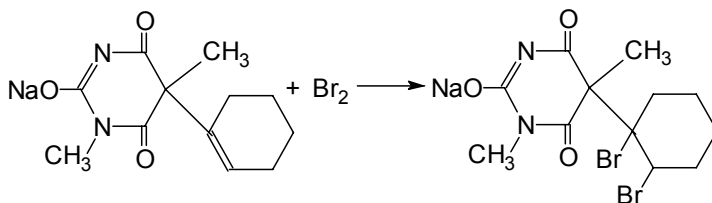
5. При взаємодії фенобарбіталу з натрію нітратом і кислотою сульфатною концентрованою з'являється жовте забарвлення (реакція на фенільний радикал):



6. Бензонал після лужного гідролізу дає реакцію на бензоат-іон (з феруму (III) хлоридом – осад рожево-жовтого кольору).

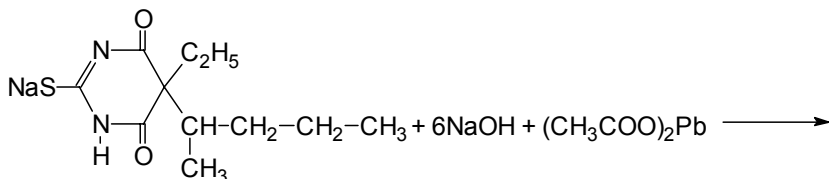


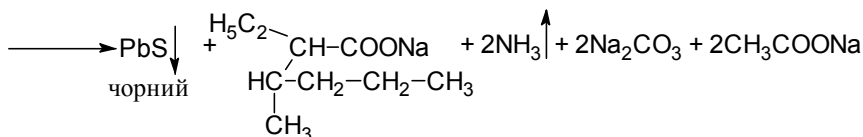
7. Гексенал знебарвлює розчин калію перманганату і бромну воду (за рахунок наявності подвійного зв'язку):



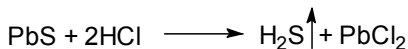
8. Сульфур в тіопентал-натрії виявляють:

а) при нагріванні з розчинами свинцю (II) ацетату і натрію гідроксиду:





Після підкислення виділяється гідрогенсульфід:

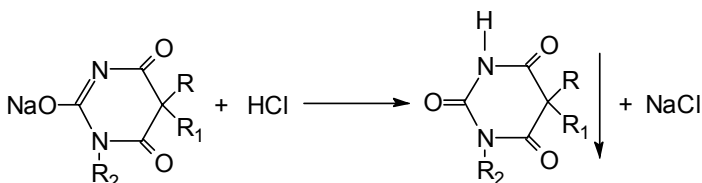


б) реакцією на сульфат-іони після сухої мінералізації з сумішшю натрію карбонату і калію нітрату.

9. Натрієві солі барбітуратів ідентифікують також:

а) відповідними реакціями на натрій;

б) за температурою плавлення кислотної форми після додавання кислоти хлористоводневої:



**Випробування на чистоту.** У барбіталі і фенобарбіталі, крім загальних домішок, визначають за кислотними властивостями домішку відповідно 5-етил- або 5-фенілбарбітурової кислоти. Оскільки ці кислоти сильніші, ніж відповідні барбітурати, при додаванні метилового червоного розчин повинен мати червоно-оранжевий (але не червоний) колір.

У сольових формах барбітуратів визначають допустимі домішки:

а) вільного луку (титруванням кислотою хлористоводневою, індикатор – тимолфталейн);

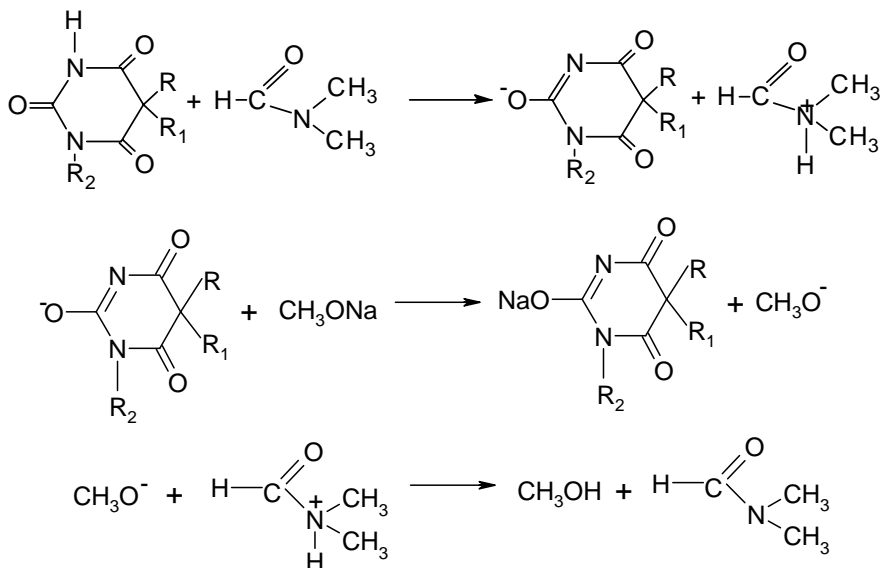
б) метилового спирту за реакцією з хромотроповою кислотою (див. метамізолу натрієву сіль).

### Кількісне визначення:

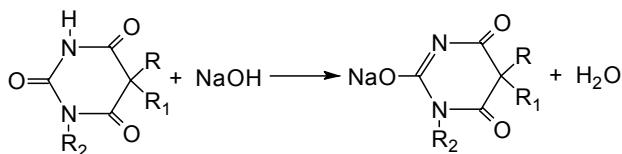
1. Кислотно-основне титрування:

а) алкаліметрія в неводному середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку субстанції розчиняють у диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізованому за тимоло-

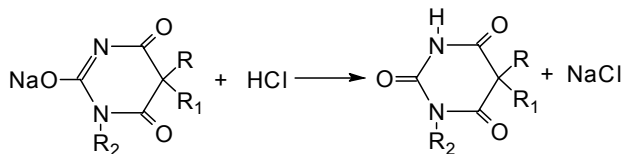
вим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином натрію гідроксиду у суміші метанолу і бензолу, індикатор – тимоловий синій,  $s = 1$ :



б) алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку розчиняють у нейтралізованому за тимолфталейном спирті для поліпшення розчинності барбітуратів і зменшення гідролізу їх солей,  $s = 1$ :



в) ацидиметрія у водному середовищі для натрієвих солей барбітуратів, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1$ :





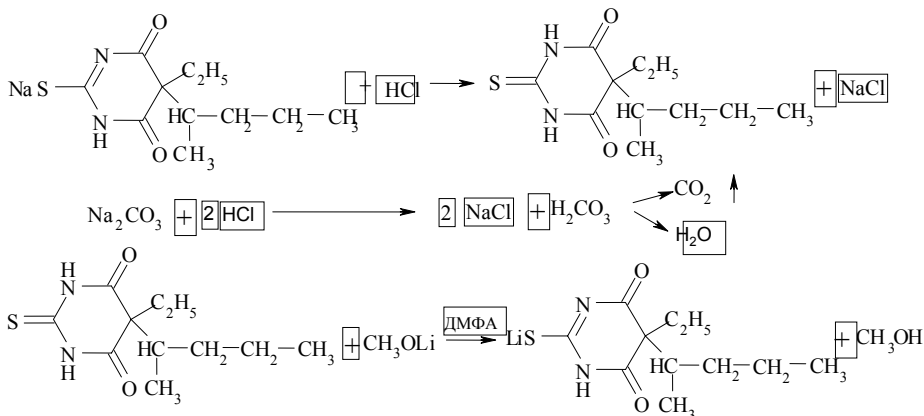
При цьому титрується і домішка вільного лугу. Вміст натрієвої солі барбітурату ( %) у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$\% = \frac{V_{HCl} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{нав.} \cdot (100 - \% \text{ вологи})} - \% \text{ лугу} \cdot K,$$

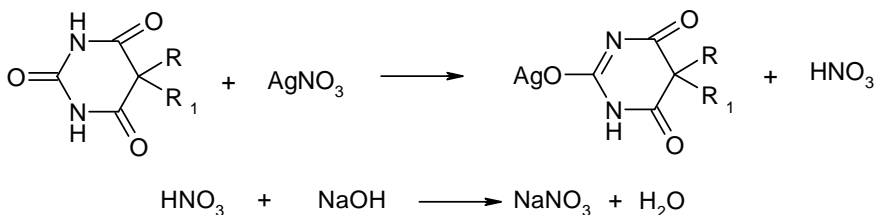
де: % лугу – відсотковий вміст вільного лугу в речовині;

$K$  – коефіцієнт, який розраховують як співвідношення М.м. солі до М.м. натрію гідроксиду.

г) тіопентал-натрій переводять у кислотну форму і титрують розчинном літію метилату,  $s = 1$ :

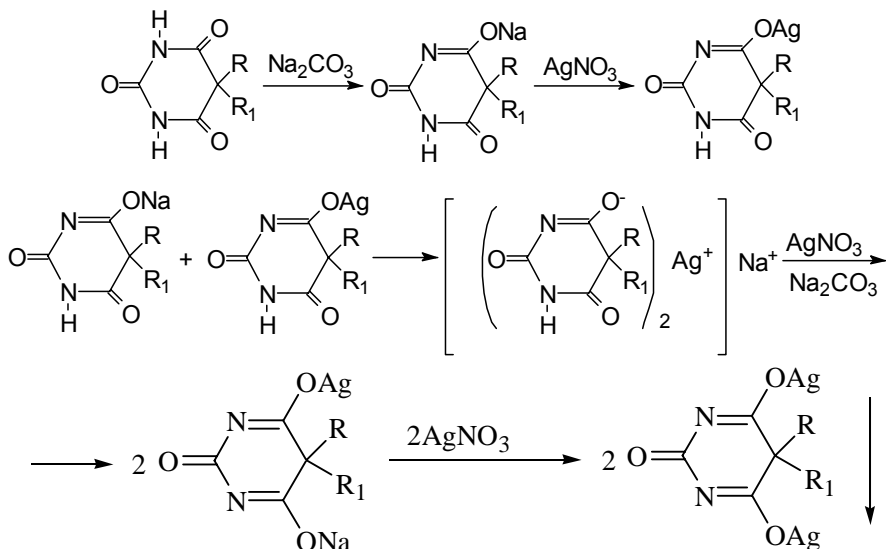


д) алкаліметрія за замісником. Метод ґрунтується на утворенні срібної солі при взаємодії барбітурату з розчином аргентуму нітрату в піридині, внаслідок чого виділяється еквівалентна кількість кислоти нітратної, яку відтитровують спиртовим розчином натрію гідроксиду, індикатор – тимолфталейн,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід:



2. Гравіметрія. Кислотні форми барбітуратів екстрагують ефіром з кислого розчину. Ефір відганяють, залишок висушують і зважують. Метод застосовують для аналізу тіопентал-натрію.

3. Аргентометрія. Наважку кислотної або сольової форми розчиняють у 5 %-ному розчині безводного натрію карбонату і титрують розчином аргентуму нітрату без індикатора до появи незникаючої каламуті (двозаміщена сіль аргентуму барбітурату),  $s = 1$ :



**Зберігання.** У добре закупорених склянках. Фенобарбітал і бензонал – у склянках із темного скла в захищеному від світла місці. Гексенал і тіопентал-натрій – у скляних флаконах по 0,5–1,0 г, герметично закритих гумовими пробками, обтиснутими алюмінієвими ковпачками, в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Як стабілізатор до гексеналу додають 0,05–0,25 % натрію гідроксиду; тіопентал-натрію – 5–6 % натрію карбонату.

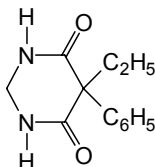
Водні розчини натрієвих солей барбітуратів легко гідролізуються, тому їх розчини готують *ex tempore*.

**Застосування.** Заспокійливі та снодійні засоби. Фенобарбітал і бензонал застосовують як протиепілептичні засоби. Розчини гексеналу і тіопентал-натрію використовують для внутрішньовенного наркозу.

## Лікарські речовини – похідні гексагідропіримідиніону

З метою зменшення снодійного ефекту при застосуванні барбітуратів був синтезований їх структурний аналог – гексамідин.

### Гексамідин (Hexamidinum) Primidone\*

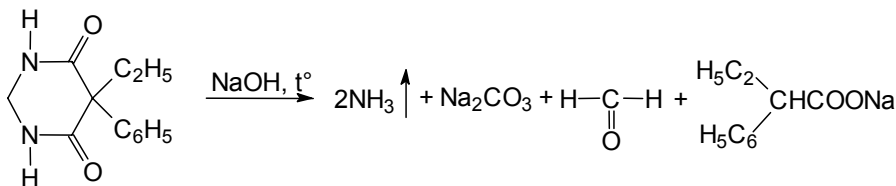


5-Етил-5-феніл-2,3-дигідропіримідин-4,6-(1*H*,5*H*)-діон

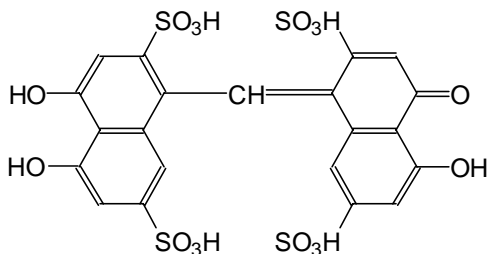
**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у спирті й ацетоні, практично нерозчинний у воді та ефірі.

#### Ідентифікація:

1. УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При сплавленні речовини з кристалічним натрію гідроксидом утворюється амоніак, який виявляють за посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



3. Виявлення формальдегіду при нагріванні з динатрієвою сіллю хромотропової кислоти в присутності кислоти сульфатної концентрованої (червоно-фіолетове забарвлення):



### Кількісне визначення:

1. УФ-спектрофотометрія при довжині хвилі 257 нм. Вміст діючої речовини розраховують за методом стандарту.

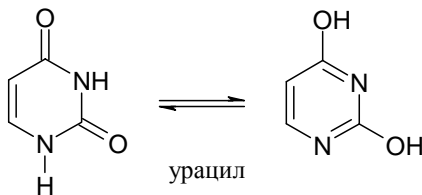
2. Метод визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Протипілептичний засіб.

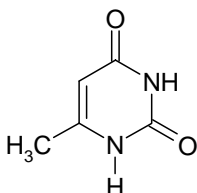
## Лікарські речовини – похідні урацилу

Урацил – піримідин-2,4-діон – подібно барбітуратам, може існувати у вигляді двох таутомерних форм:



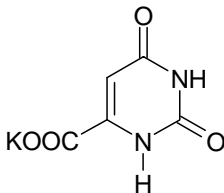
У медичній практиці застосовують похідні урацилу – фторурацил, метилурацил, калію оротат, фторафур.

### Метилурацил (Methyluracilum)



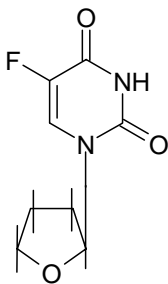
6-Метилурацил або 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин

### Калію оротат (Kalii orotas)



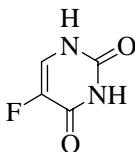
Калієва сіль урацил-4-карбонової кислоти

### Фторафур (Phthorafurum) Tegafur \*



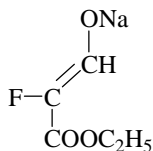
*N*'-(2-Фуранідил)-5-флюорурацил

### Фторурацил (Fluorouracilum) (ДФУ)

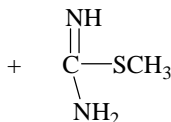


5-Флюор-1*H*,3*H*-піримідин-2,4-діон

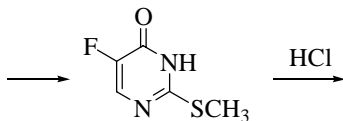
**Добування.** Синтез похідних урацилу базується на циклізації аліфатичних сполук. Вихідні продукти отримання фторурацилу – натрійформілфлюороцтовий ефір та *S*-метилізотіосечовина. 2-метилтіо-5-флюорурацил, який утворюється при їх конденсації, перетворюється у 5-флюорурацил внаслідок гідролізу під впливом кислоти хлористоводневої:



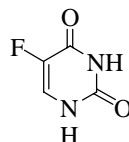
натрійформіл-  
флюор оцтовий  
естер



S-метил-  
ізотісечо-  
вина



2-метилгіо-  
5-флюорурацил



5-фторурацил

**Властивості.** Білі кристалічні речовини без запаху. Метилурацил малорозчинний у воді й етанолі, фторафур – важкорозчинний у воді й етанолі, калію оротат – дуже мало розчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі і хлороформі, фторурацил – помірно розчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

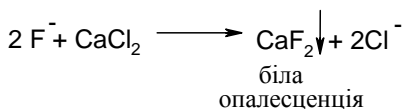
1. Фізико-хімічні методи: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Кислотні властивості похідних урацилу дають можливість утворення солей і комплексів із солями важких металів: із аргентуму нітратом і меркурію (II) хлоридом – білі осадки, із солями кобальту (II) – фіолетове забарвлення.

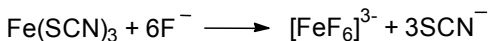
3. Похідні урацилу також дають реакції знебарвлення бромної води (метилурацил); виділення амоніаку при нагріванні з 30 %-ним розчином натрію гідроксиду в присутності цинкового пилу (фторафур); утворення червоно-оранжевого азобарвника при взаємодії з розчином *n*-нітроаніліну (метилурацил).

4. Флюор виявляють:

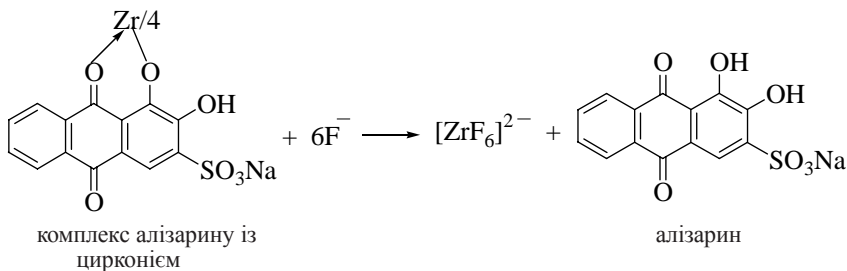
а) після попередньої мінералізації з сумішшю для спікання. Залишок розчиняють і при рН = 4,0–5,0 додають розчин кальцію хлориду:



б) після спалювання з киснем у присутності гідрогену пероксиду. Фториди, що утворилися, знебарвлюють криваво-червоне забарвлення розчину феруму (III) тіоціанату:



в) після мінералізації субстанції під дією розплавленого металічного натрію, фториди виявляють за реакцією з розчином алізарину у присутності цирконію нітрату в середовищі кислоти хлористоводневої. Утворюється розчинна комплексна сполука цирконію з фторидом і червоно-фіолетове забарвлення переходить у жовте:



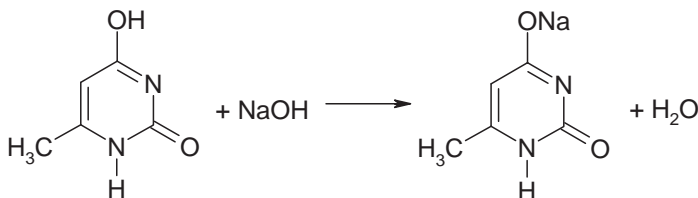
г) ДФУ у фторурацилі рекомендує визначати флюор за реакцією: субстанцію нагрівають з розчином хрому (VI) оксиду у кислоті сульфатній концентрованій до появи білих парів, при перемішуванні розчин повинен стікати по стінках пробірки плівкою.

5. Калію оротат ідентифікують мурексидною пробою – малиново-червоне забарвлення – і реакцією з феруму (III) хлоридом – червоно-коричневе забарвлення.

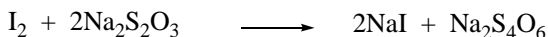
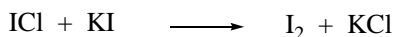
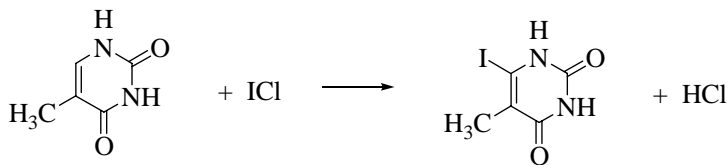
6. Іони калію в калію оротаті виявляють після озолення за реакцією з натрію кобальтинітридом.

### Кількісне визначення. Метилурацил:

1. Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування (див. барбітурати),  $s = 1$ :

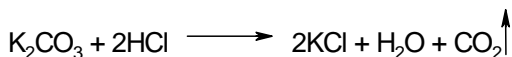


2. Йодохлорометрія, зворотне титрування,  $s = 1$ :



### Калію оротат:

1. Ацидиметрія після мінералізації (прожарювання в платиновому тиглі при  $600\text{ }^\circ\text{C}$  до утворення білого осаду калію карбонату), індикатор – бромфеноловий синій,  $s = 1$ :

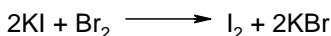
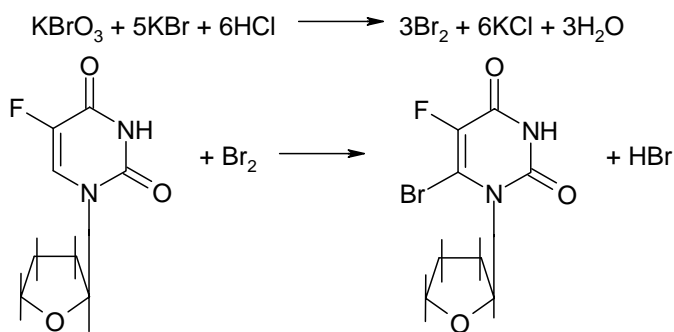


2. Фотоколориметрія після проведення реакції із феруму (III) хлоридом.

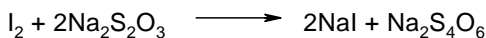
3. УФ-спектрофотометрія.

### Фторафур:

1. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 3$ :



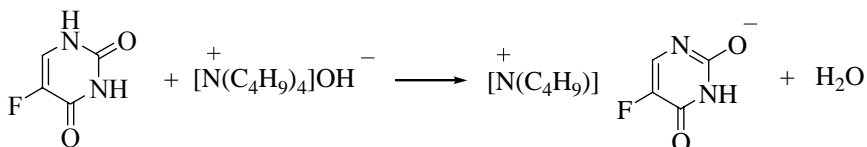




2. УФ-спектрофотометрія.

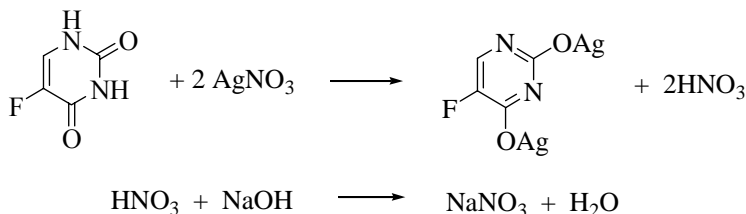
**Фторурацил:**

1. Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – тимоловий синій,  $s = 1$ . Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду у середовищі диметилформаміду, паралельно проводять контрольний дослід:



Як титрований розчин можна використати розчин натрію метилату.

2. Алкаліметрія за замісником, індикатор – феноловий червоний,  $s = 1/2$ :



3. УФ-спектрофотометрія.

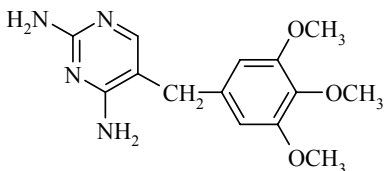
4. Фотокориметрія після мінералізації та проведення реакції на фториди з розчинами арсеназо-1 і торію нітрату.

**Зберігання.** Фторурацил, фторафур і метилурацил зберігають у сухому, захищеному від світла місці, калію оротат – у звичайних умовах.

**Застосування.** Метилурацил – стимулятор лейкопоезу; калію оротат – анаболічний засіб; фторафур і фторурацил застосовують при злоякісних пухлинах шлунка та інших відділів шлунково-кишкового тракту.

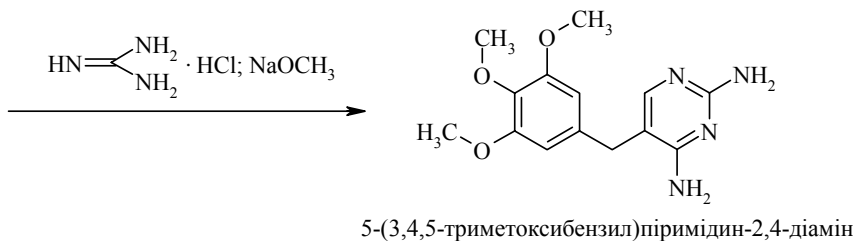
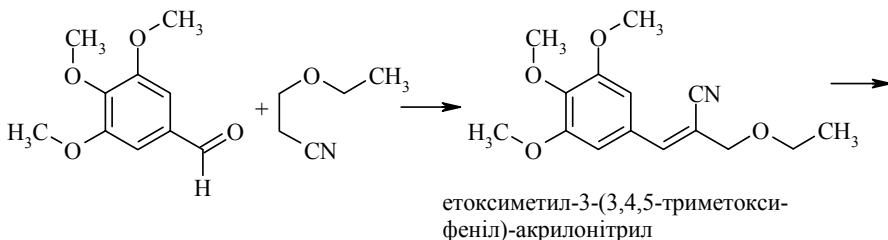
До похідних піримідину належить також триметоприм, який є складовою частиною комбінованого лікарського засобу “Котримексазол” (Бісептол).

## Триметоприм (Trimetoprim) (ДФУ)



5-(3,4,5-Триметоксибензил)піримідину-2,4-діамін

**Добування.** Синтез здійснюють за схемою:



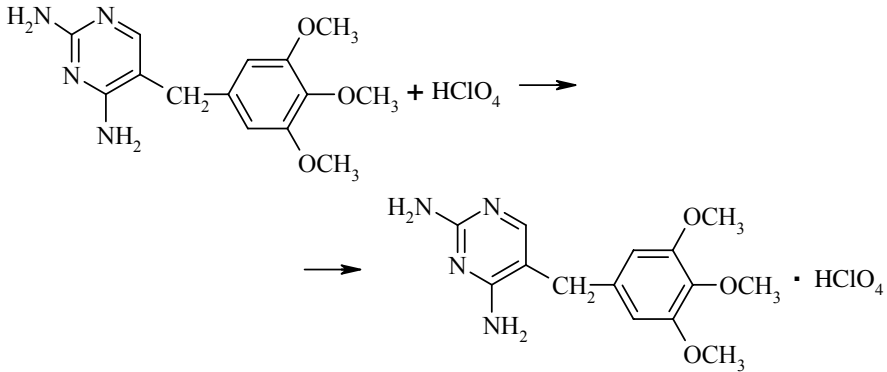
**Властивості.** Порошок білого або жовтувато-білого кольору. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. До підкисленого розчину субстанції додають розчин калію перманганату у 0,1 М розчині натрію гідроксиду, нагрівають до кипіння, додають розчин формальдегіду і розчин кислоти сульфатної. При по-

дальшому додаванні хлороформу спостерігається зелена флюоресценція хлороформного шару в УФ-світлі.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування. Титрують розчином кислоти хлорної потенціометрично,  $s = 1$ :



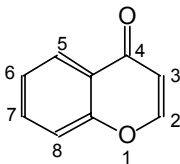
**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Антибактеріальний засіб.

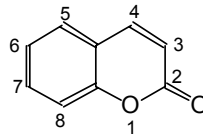
## Лікарські речовини – похідні конденсованих гетероциклів

### Лікарські речовини – похідні бензопірону

Похідні 1,4-бензопірону і 1,2-бензопірону, що містять кетогрупу, називають відповідно  $\gamma$ -хромон і кумарин:



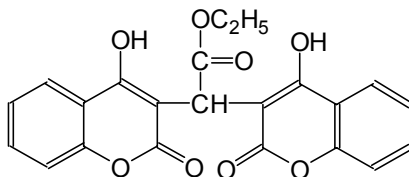
$\gamma$  - хромон



кумарин

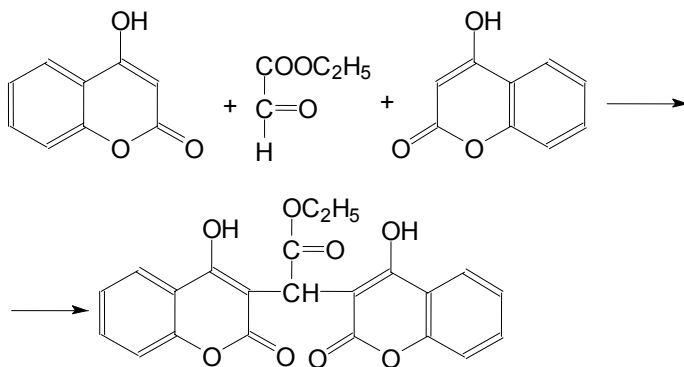
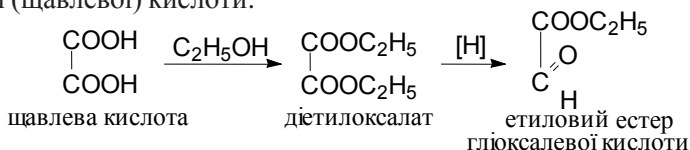
У медичній практиці як антагоніст вітаміну К застосовується похідне кумарину – неодикумарин.

### Неодикумарин (Neodicumarinum) Ethyl biscoumacetate\*



Етиловий естер ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтової кислоти

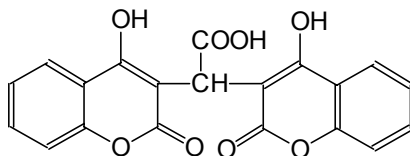
**Добування.** Вихідним продуктом синтезу неодикумарину є 4-оксикумарин і етиловий естер гліоксалевої кислоти, який отримують з оксалатної (щавлевої) кислоти:



**Властивості.** Білий, іноді з ледь помітним кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, важкорозчинний в ацетоні, малорозчинний у спирті й ефірі, розчинний у розчинах гідроксидів лужних металів.

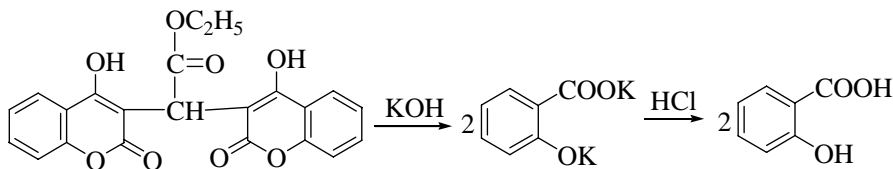
## Ідентифікація:

1. УФ- та ІЧ-спектроскопія.
2. При взаємодії з феруму (III) хлоридом спиртовий розчин речовини забарвлюється в червоно-бурий колір.
3. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою з'являється спочатку жовте, а потім оранжеве забарвлення. Розбавлення отриманого розчину водою призводить до утворення білого осаду – ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтової кислоти:

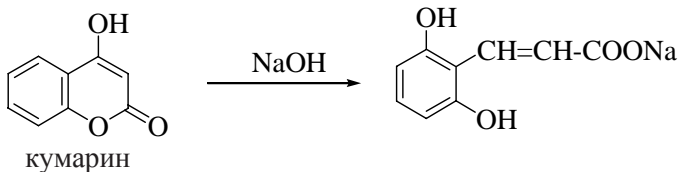


Отримана кислота утворює розчинні солі. Вміст пробірки ділять на дві частини: до однієї додають розчин натрію гідроксиду – утворюється розчин солом'яно-жовтого кольору; до іншої частини додають розчин амоніаку – утворюється безбарвний розчин.

4. При сплавленні неодикумарину з калію гідроксидом відбувається розрив лактонного циклу з утворенням саліцилат-іонів, які виявляють за реакцією з феруму (III) хлоридом – утворюється синьо-фіолетове забарвлення:



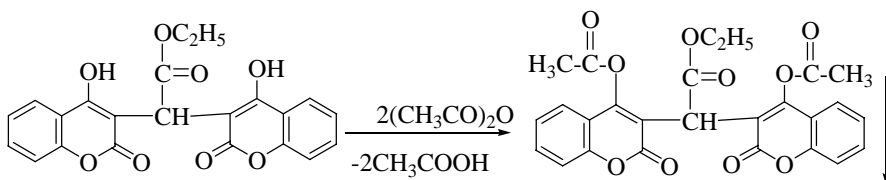
5. У менш жорстких умовах (дія дуже розведеного розчину натрію гідроксиду) лужний гідроліз призводить до утворення похідних фенолу, які виявляють реакцією сполучення з діазотованою кислотою сульфаною або з іншими діазотованими амінами:



З'являється червоно-оранжеве або вишнево-червоне забарвлення (азобарвник).

6. Залишок етилового естеру підтверджують реакцією з розчинами йоду і натрію гідроксиду, в результаті якої утворюється жовтий осад йодоформу з характерним запахом.

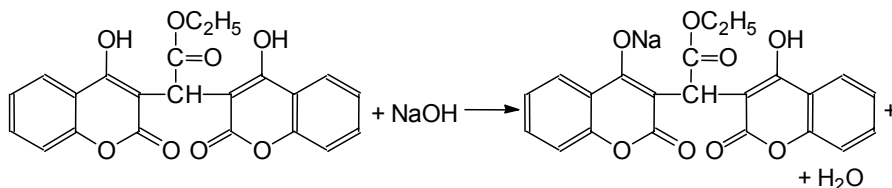
7. Наявність енольних гідроксилів підтверджують реакцією утворення діацетату неоцикумарину, який ідентифікують за температурою плавлення:



**Випробування на чистоту.** Ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтову кислоту визначають методом паперової хроматографії порівняно зі стандартним зразком.

#### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі нейтралізованого ацетону за змішаним індикатором,  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Гравіметрія; вагова форма – діацетат неоцикумарину.

3. Метод ацетилювання (див. утворення діацетату). Надлишок оцтового ангідриду визначають алкаліметрично,  $s = 1/2$ .

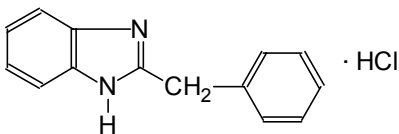
**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Антикоагулянт непрямой дії; антивітамін групи К. Відхилення в дозуванні можуть викликати ускладнення – кровотечу, тому лікарський засіб вживають з обережністю.

## Лікарські речовини – похідні бензімідазолу

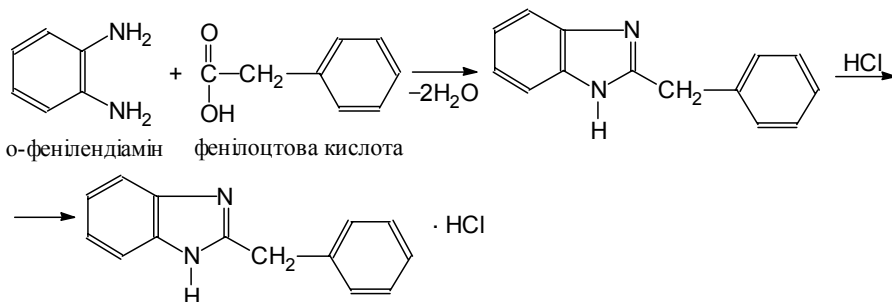
До лікарських засобів цієї групи належать, зокрема, дибазол та омепразол.

### Дибазол (Dibazolium) Bendazol\*



2-Бензилбензімідазолу гідрохлорид

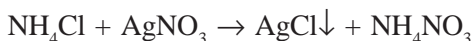
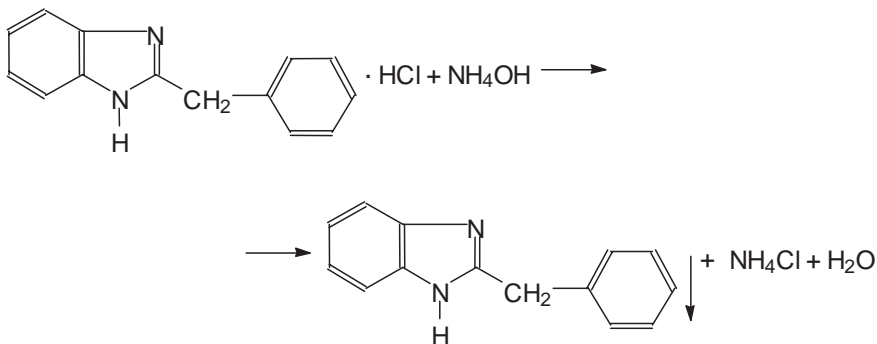
**Добування.** Дибазол синтезують конденсацією *o*-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою:



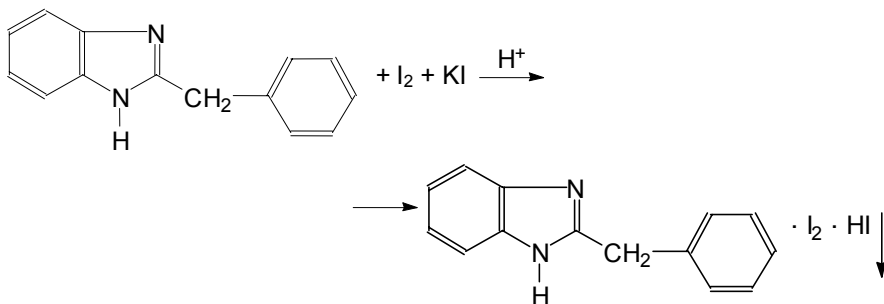
**Властивості.** Білий, іноді з ледь сіруватим чи жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гірко-солоний на смак. Гігроскопічний. На відміну від інших гідрохлоридів, важкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті і важкорозчинний у хлороформі, малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний у ефірі.

#### Ідентифікація:

1. УФ-спектроскопія.
2. Після осадження основи дибазолу амоніаком у фільтраті визначають хлориди:



3. Наявність гетероциклічних атомів нітрогену зумовлює реакцію з розчином йоду в кислому середовищі – утворюється осад червонувато-сріблястого кольору (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 25 °С):



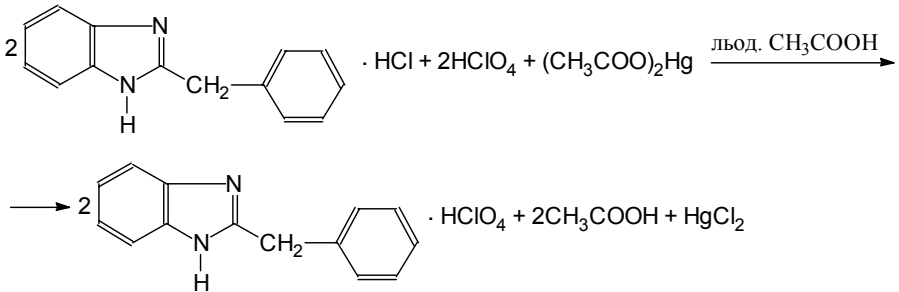
4. Субстанція взаємодіє зі спиртовим розчином кобальту (II) нітрату з утворенням блакитного забарвлення.

5. В присутності хлороформу дибазол взаємодіє з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованій. Шар хлороформу поступово забарвлюється у вишневий колір.

**Випробування на чистоту.** Специфічну домішку – *o*-фенілендіамін визначають реакцією з феруму (III) хлоридом у кислому середовищі – не повинно з'являтися рожеве забарвлення.

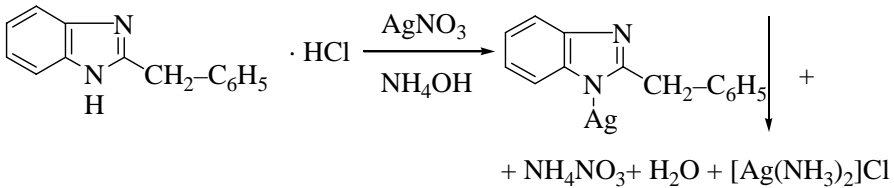


**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ :

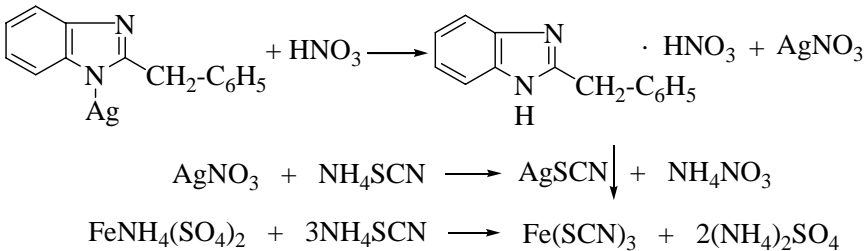


Паралельно проводять контрольний дослід.

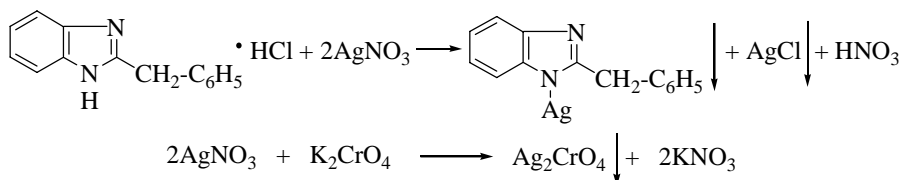
2. Тіоціанатометрія за замісником. При дії на спиртовий розчин субстанції розчином аргентуму нітрату концентрованим у присутності амонію гідроксиду утворюється білий осад аргентумової солі дибазолу:



Осад на фільтрі розчиняють в кислоті нітратній. Еквівалентну кількість аргентуму нітрату, що утворився, титрують розчином амонію тіоціанату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат,  $s = 1$ :



3. Аргентометрія, пряме титрування в присутності ацетону та розчину натрію ацетату, індикатор – калію хромат,  $s = 1/2$ :

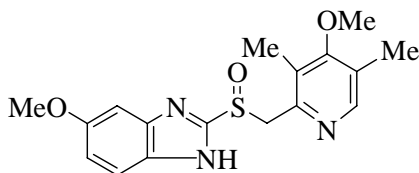


4. Алкаліметрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

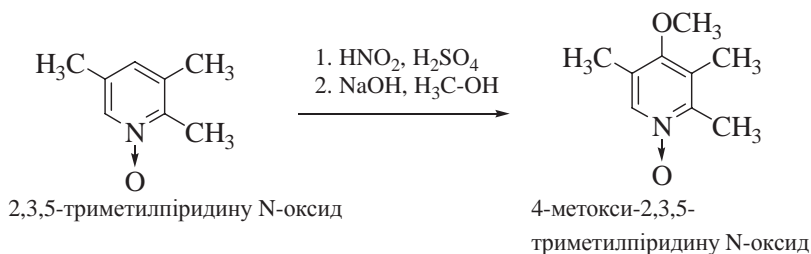
**Застосування.** Дибазол – синтетичний аналог папаверину. Застосовується як спазмолітичний засіб при спазмах кровоносних судин (при коронарній недостатності, гіпертонічних кризах, виразковій хворобі шлунка, спазмах кишечника) у вигляді таблеток по 0,02 г та ін'єкційних розчинів (1–2 % підшкірно). Має гіпотензивну дію; останнім часом уживають як імуностимулятор.

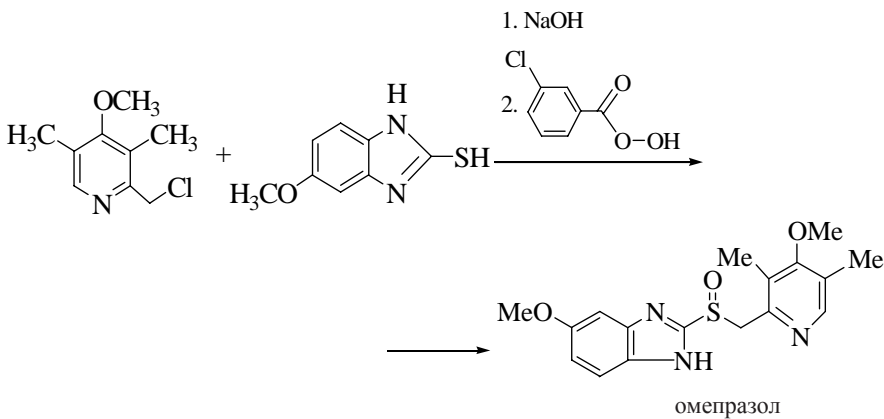
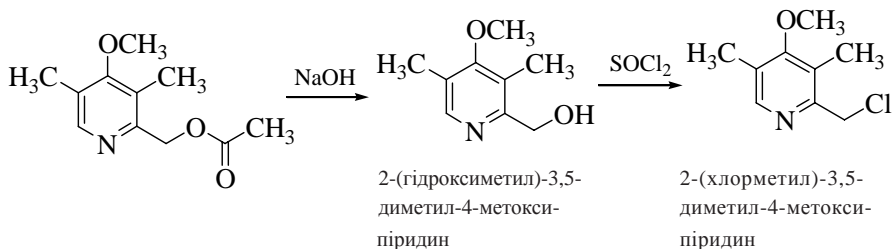
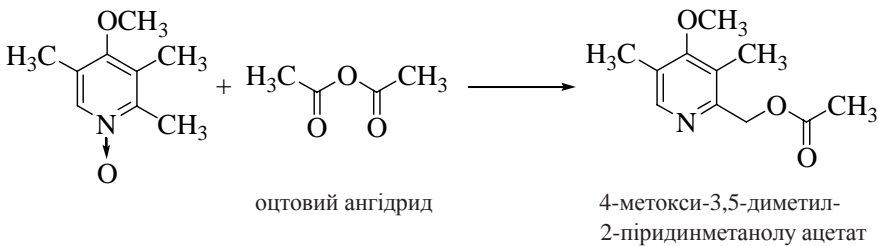
### Омепразол (Omeprazolium) (ДФУ)



5-метокси-2-[(RS)-[(4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил]-сульфініл]-1*H*-бензімідазол

**Добування.** Здійснюють за схемою:





**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже мало розчинний у воді, помірно розчинний у 96 %-ному спирті і метанолі, розчинний у метиленхлориді. Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів лужних металів. Виявляє поліморфізм.

**Ідентифікація:** Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

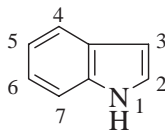
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування. Титрують розчином натрію гідроксиду в суміші води і спирту потенціометрично,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії повітря і світла, при температурі від 2 °С до 8 °С.

**Застосування.** Противиразковий засіб. Застосовують при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки.

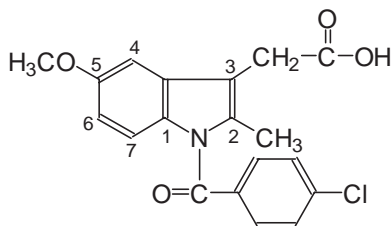
## Лікарські речовини – похідні індолу

Індол (бензо[*b*]пірол) – конденсована гетероциклічна система, яка складається з двох кілець – пірольного і бензольного.



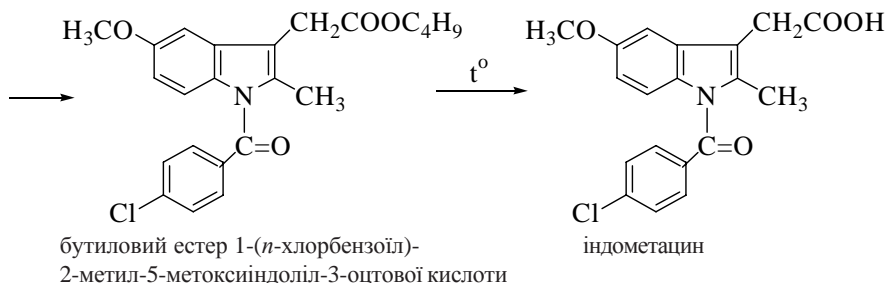
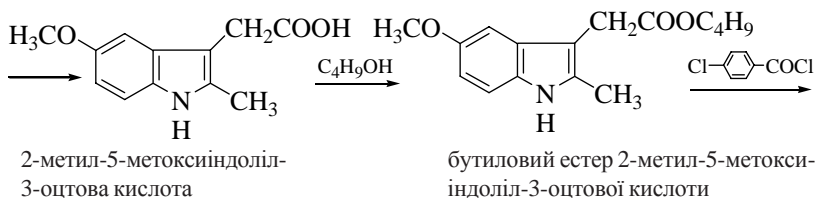
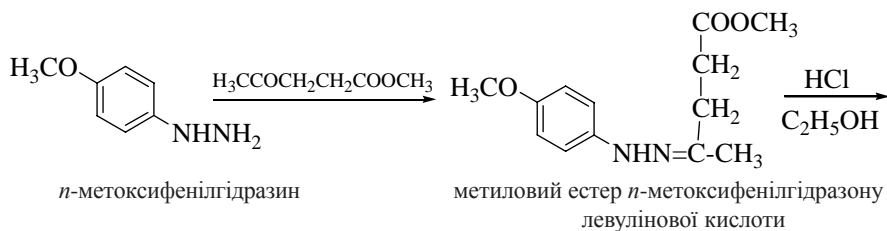
Серед похідних індолу, які застосовуються в медичній практиці, слід відзначити індометацин.

### Індометацин (Indometacin)\*



[1-(4-Хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]оцтова кислота

**Добування.** Синтезують індометацин конденсацією *p*-метоксифенілгідразину і метилового естеру левулінової кислоти. В результаті утворюється гіdraзон, який за реакцією Фішера перегрупується у похідну індолу з наступною естерифікацією бутанолом і ацилуванням хлорангідридом *p*-хлорбензойної кислоти. Карбоксильну групу вивільняють термічним елімінуванням:

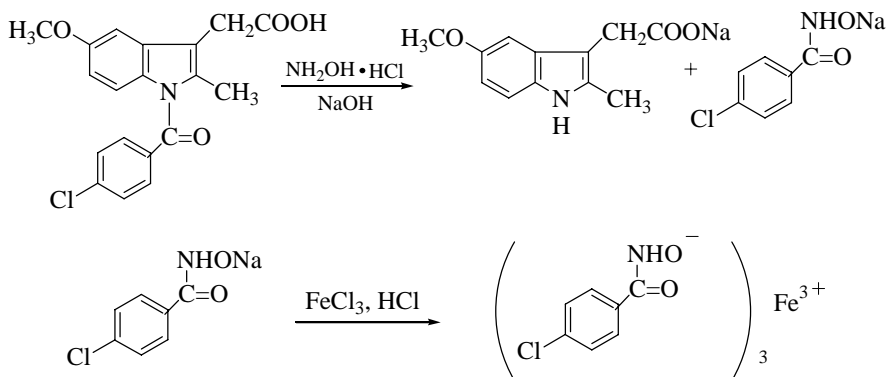


**Властивості.** Білий або світло-жовтий порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, розчинний у хлороформі, дуже легко розчинний у спирті та ефірі. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Субстанція дає реакцію утворення феруму (III) гідроксамату, який має фіолетово-рожевий колір:



3. При нагріванні спиртового розчину субстанції з розчином *n*-диметиламінобензальдегіду в кислоті хлористоводневій концентрованій утворюється сірувато-зелений осад, який при розчиненні в спирті забарвлює розчин у фіолетово-рожевий колір.

4. Карбоксильну групу виявляють за реакцією з розчином натрію гідрокарбонату; виділяються бульбашки газу.

5. Ковалентно зв'язаний хлор виявляють після мінералізації субстанції реакцією з розчином аргентуму нітрату.

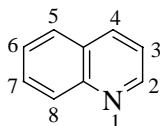
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі ацетону, насиченого азотом, індикатор – розчин фенолфталеїну,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** В захищеному від світла місці.

**Застосування.** Індометацин належить до похідних індолоцтової кислоти. Це один з найактивніших нестероїдних протизапальних засобів. Сильний інгібітор біосинтезу простагландинів. Має анальгетичну активність. Застосовується при ревматизмі, ревмокардиті, хворобі Бехтерева. Недолік – широкий спектр побічної дії (диспепсія, шлункові кровотечі, ульцерогенна дія). Випускається в капсулах і драже по 0,025 г і у вигляді супозиторіїв по 0,05 г.

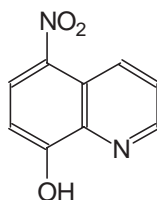
## Лікарські речовини – похідні хіноліну

Хінолін – конденсована гетероциклічна система, яка складається з бензольного і піридинового циклів:



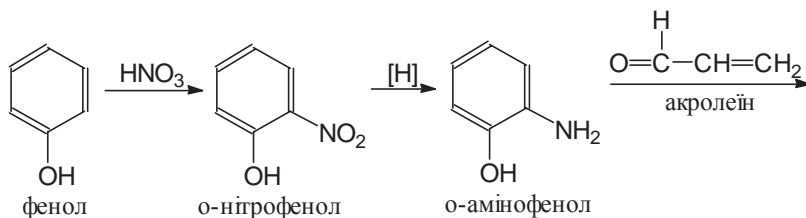
У медичній практиці найширше застосовують три ряди похідних хіноліну: похідні 8-оксихіноліну – антибактерійні, антисептичні засоби, зокрема нітроксолін; похідні 4-амінохіноліну – антималярійні засоби шизонотропної дії, зокрема хінгамін; похідні 8-амінохіноліну – антималярійні засоби гаметотропної дії, зокрема хіноцид.

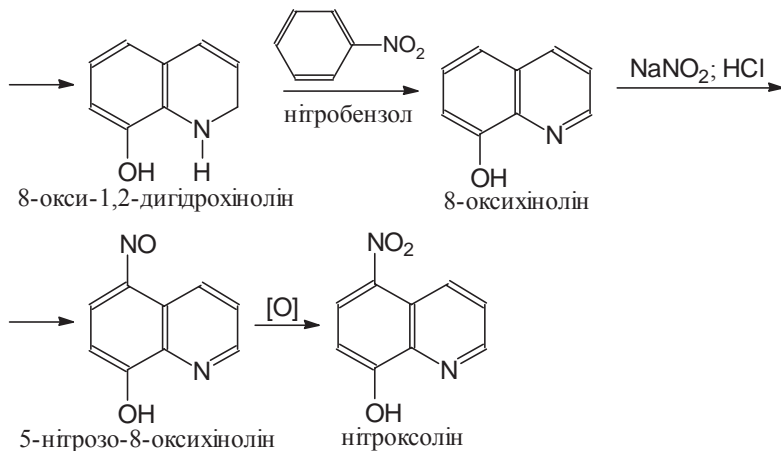
### Нітроксолін (Nitroxolinum) Nitroxoline\*



5-Нітро-8-гідроксихінолін

**Добування.** Як вихідний продукт використовують фенол, з якого послідовно отримують *o*-нітрофенол, потім *o*-амінофенол. Останній за методом Скраупа конденсують з акролеїном. Утворений 8-гідроксидигідрохінолін дегідрують до 8-гідроксихіноліну, який нітروزують, а потім окиснюють нітрозогрупу:



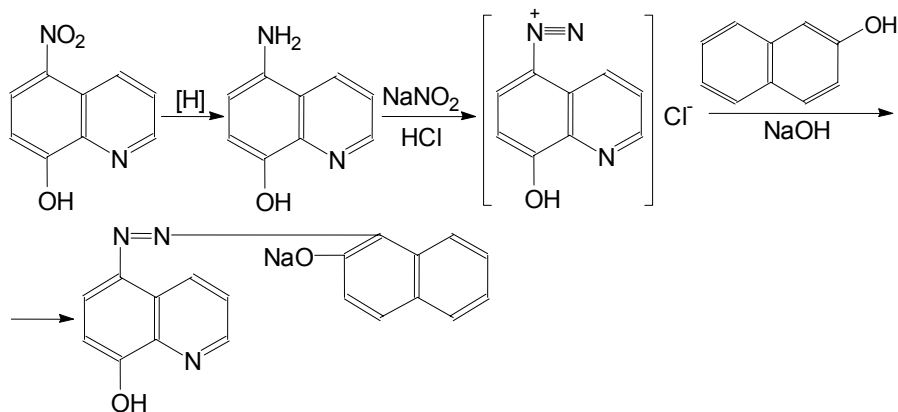


**Властивості.** Дрібнокристалічний порошок жовтого або сірувато-жовтого кольору, допускається ледь зеленкуватий відтінок. Практично нерозчинний у воді.

**Ідентифікація:**

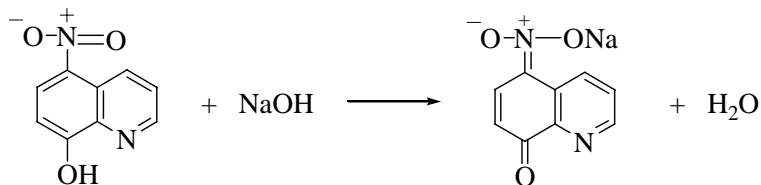
1. УФ-спектроскопія.  
 2. З розчином феруму (III) хлориду утворюється чорно-зелене забарвлення.

3. Відновлюють нітрогрупу до аміногрупи і проводять реакції діазотування та азосполучення – утворюється азобарвник оранжево-червоного кольору:





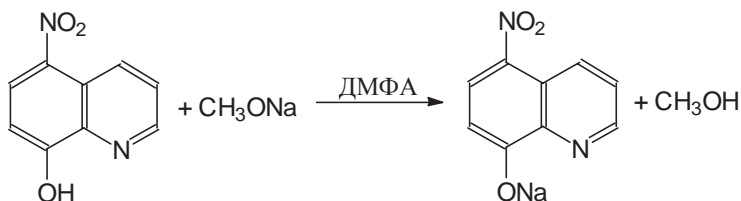
4. З розчином натрію гідроксиду нітросолін утворює червоно-оранжеве забарвлення:



**Випробування на чистоту.** 5,7-Динітро-8-оксихінолін і 5-нітросо-8-оксихінолін визначають хроматографічно.

**Кількісне визначення.**

1. Алкаліметрія у неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у ДМФА і титрують розчином натрію метилату від жовтого до синьо-зеленого забарвлення, індикатор – розчин тимолового синього в ДМФА,  $s = 1$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у мурашиній кислоті і титрують розчином кислоти перхлоратної (хлорної) до жовтого забарвлення, індикатор – малахітовий зелений,  $s = 1$ :

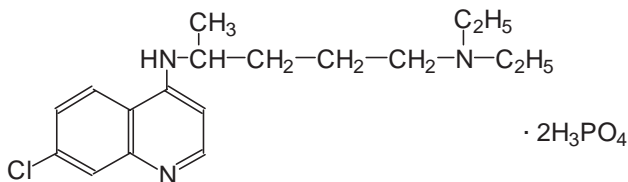


3. Нітриметрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

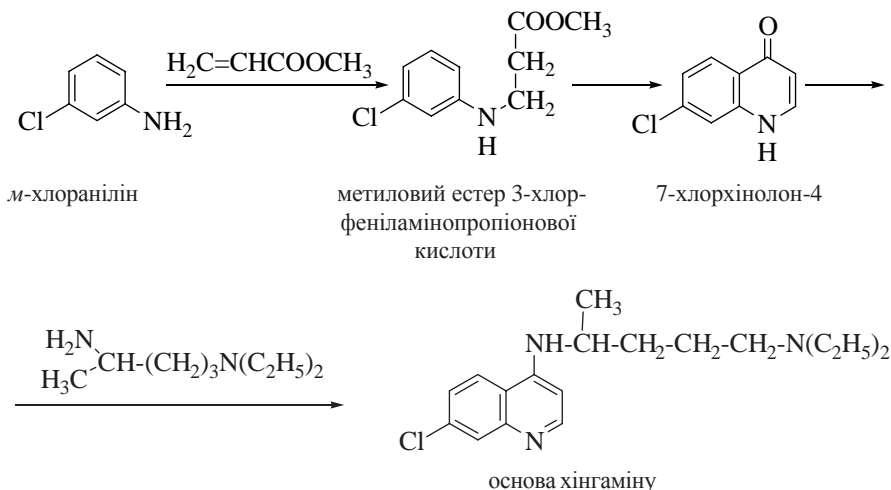
**Застосування.** Антибактерійний засіб при інфекціях урогенітального тракту (пілонефрит, цистит та ін.) у вигляді драже по 0,05 г.

**Хінгамін (Chingaminum)  
Chloroquine diphosphate\***



*N*<sup>4</sup>-(7-Хлорхінолін-4-іл)-*N*'*N*'-діетилпентан-1,4-діаміну дифосфат

**Добування.** Синтезують із *m*-хлораніліну за схемою:



**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркий на смак. На світлі поступово змінюється. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 %-ному спирті, ефірі, хлороформі і бензолі.

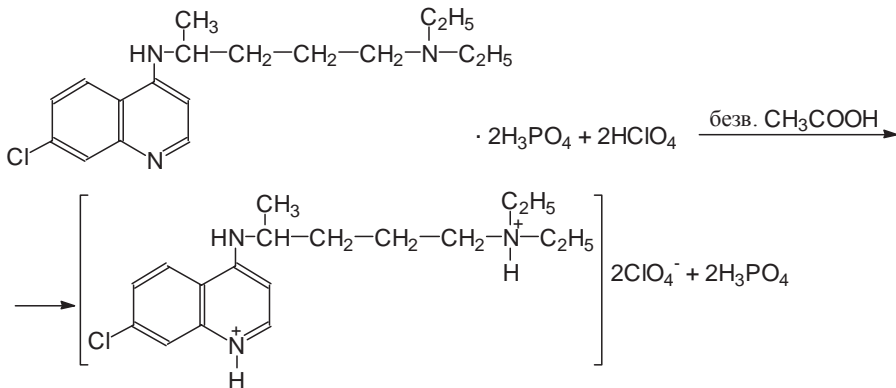
**Ідентифікація:**

1. УФ-спектроскопія.

2. Утворення пікрату, який має жовте забарвлення і температуру плавлення 204,5–207 °С.

3. Субстанція дає характерні реакції на **фосфати** після вилучення основи.

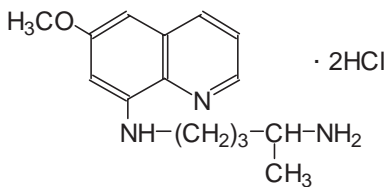
**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, потенціометрично,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

**Застосування.** Як протималярійний засіб шизонтотропної дії; особливо ефективний при гострих приступах малярії.

### Хіноцид (Chinocidum) Quinocide\*



6-Метокси-8-(4'-амінопентил)-амінохіноліну дигідрохлорид

**Властивості.** Оранжево-жовтий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже легко розчинний у воді, важкорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі, бензолі і ацетоні.

### Ідентифікація:

1. При дії на водний розчин хіноциду калію дихроматом випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі (реакція на хінолінове ядро).

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

### Кількісне визначення:

1. Аргентометрія, пряме титрування,  $s = 1/2$ . Наважку речовини титрують розчином аргентуму нітрату в оцтовокислому середовищі у присутності барію сульфату до зміни кольору від жовтуватого в зеленуватий, індикатор – варіаміновий синій. Кінець титрування встановлюють також потенціометрично. Як індикаторний електрод застосовують срібний дріт.

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату потенціометрично,  $s = 1/2$ .

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла.

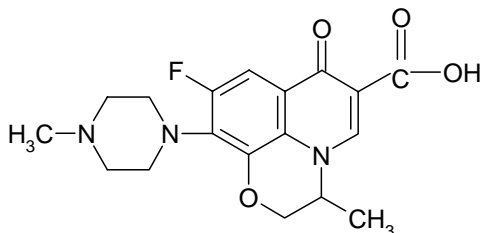
**Застосування.** Протималярійний засіб (при три- і чотириденній малярії). Не можна призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, оскільки при цьому збільшується його токсичність.

---

## Фторхінолони

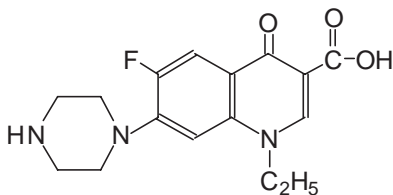
До цієї групи лікарських засобів належать флюоропохідні 3-хінолін-карбонової кислоти антимікробної дії.

### Офлоксацин (Ofloxacinum\*) Таривід (Tarivid), Зіноцин (Zinocin)



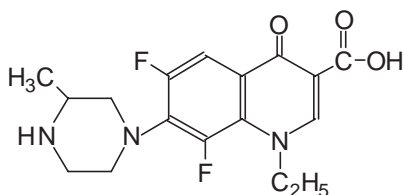
9-Флюор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7H-піридо/1,2,3-de/1,4-бензоксазинкарбонова кислота

### Норфлораксацин (Norfloxacin\*)



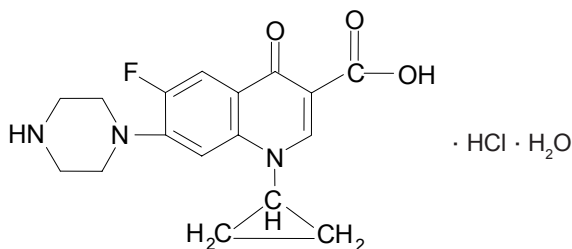
1-Етил-6-флюор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

### Ломефлораксацин (Lomefloxacin\*) Максаквін (Maxaquin)



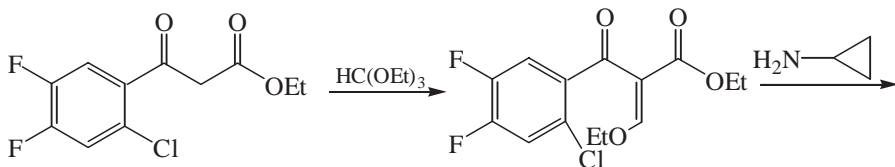
1-Етил-6,8-дифлюор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота

### Ципрофлоксацину гідрохлорид (Ciprofloxacin hydrochloridum) (ДФУ) Ципробай (Ciprobay), Цифран (Cifran)



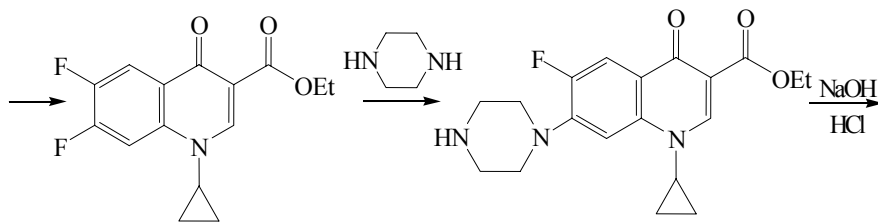
1-Циклопропіл-6-флюор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид

**Добування.** Ципрофлоксацин одержують за схемою:



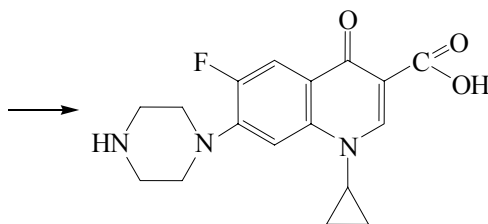
етиловий естер 3-(2-хлор-4,5-дифлюорфеніл)-3-оксопропіонової кислоти

етиловий естер 3-(2-хлор-4,5-дифлюорбензоїл)-3-етоксиакрилової кислоти



етиловий естер 1-циклопропіл-6,7-дифлюор-1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбонової кислоти

етиловий естер 1-циклопропіл-6-флюор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(піперазін-1-іл)хінолін-3-карбонової кислоти



ципрофлоксацин

**Властивості.** Біло-жовті кристалічні порошки норфлоксацин та ципрофлоксацин – гігроскопічні. Дуже мало або практично нерозчинні у воді, малорозчинні в спирті та ацетоні. Норфлоксацин фоточутливий. Хлористоводневі солі офлоксацину та ципрофлоксацину розчинні у воді і практично нерозчинні у спирті, ацетоні та метиленхлориді.

### **Ідентифікація:**

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Хлористоводневі солі дають реакції на хлориди.
3. Гетероциклічний атом нітрогену визначають реакціями із загальноалкалоїдними реактивами (розчин калію йодбісмутату, пікринова кислота та ін.).
4. Флюор визначають після мінералізації (див. фторурвацил).

### **Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, потенціометрично,  $s = 1$ .

2. Хлористоводневі солі визначають методом рідинної хроматографії.

**Зберігання.** У закупореній тарі, у захищеному від дії світла місці.

**Застосування.** Усі фторхінолони активні до більшості грамнегативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, леґіонел, мікоплазм, хламідій. Активність збільшується в ряду офлоксацин – норфлоксацин – ципрофлоксацин – ломефлоксацин.

Норфлоксацин активний відносно деяких грампозитивних мікроорганізмів і мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази.

Заміна етильного радикалу в норфлоксацині на циклопропільний призводить до збільшення активності речовини в 3–8 разів. Порівняно з іншими речовинами цього ряду ломефлоксацин має вищий ступінь всмоктування, краще проникає в тканини і органи. Стійка концентрація в плазмі зберігається при одноразовому щоденному прийомі.

Усі речовини випускають у вигляді таблеток по 0,2 і 0,4 г. Ципрофлоксацин випускають у вигляді 0,2 % розчину у флаконах для інфузій по 50 мл і 100 мл (100 або 200 мг) і +1 % розчину в ампулах (концентрат, що підлягає розведенню).

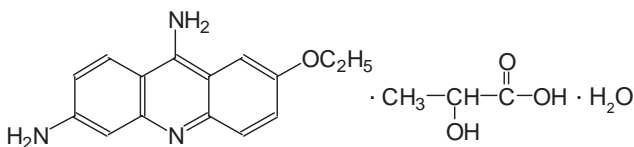
Застосовують препарати при інфекціях дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, шлунково-кишкового тракту, післяопераційних інфекціях, інших гнійно-запальних процесах.

---

## **Лікарські речовини – похідні акридину**

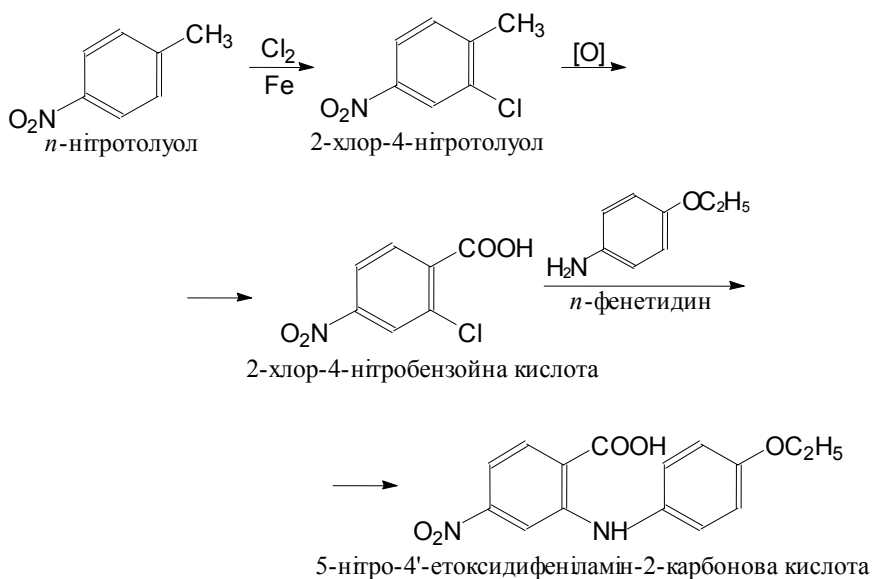
У медичній практиці застосовують антисептичний засіб етакридину лактат.

## Етакридину лактат (Aethacridini lactas)



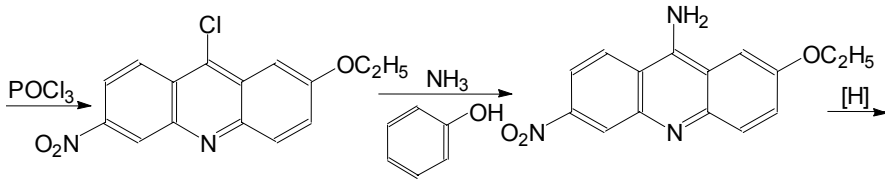
7-Етоксіакридину-3,9-діаміну (2*RS*)-2-гідроксипропаноат  
або 2-Етоксі-6,9-діаміноактидину лактат

**Отримання.** Синтез речовини складається з двох стадій. Спочатку отримують похідну дифеніламін-2-карбонової кислоти:



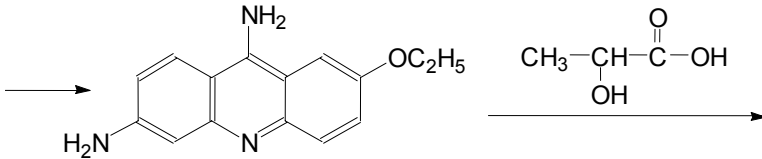
Потім замикають цикл, діючи фосфору трихлороксидом, і отримують похідну 9-хлоракридину, яке аминують у безводному середовищі в присутності фенолу. Після відновлення нітрогрупи отримують похідну акридину, яку взаємодією з молочною кислотою перетворюють у лактат:



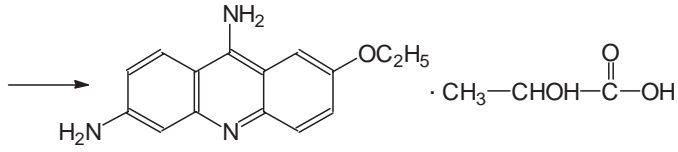


2-етокси-6-нітро-9-хлор-акридин

2-етокси-6-нітро-9-аміно-акридин



основа етакридину

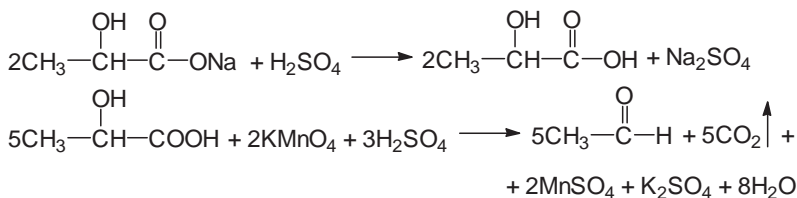
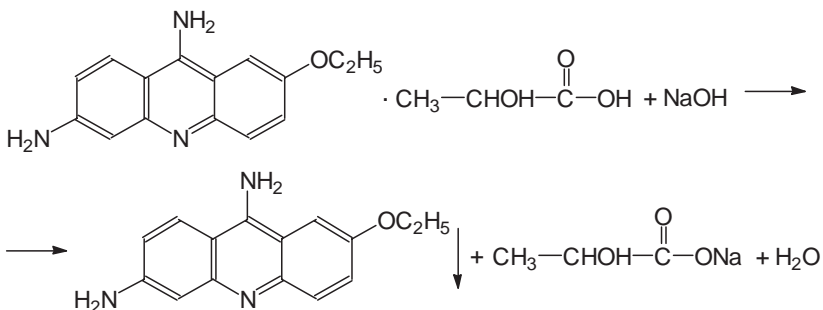


етакридину лактат

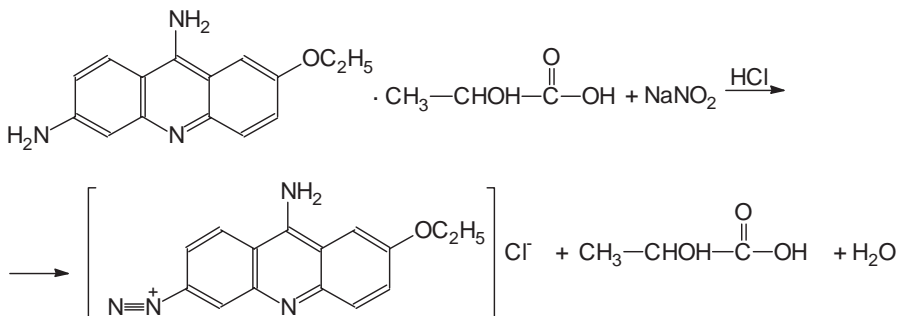
**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у холодній воді і спирті, практично не розчинний в ефірі, розчинний у метиленхлориді.

**Ідентифікація:**

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Водний розчин етакридину лактату має жовтий колір і зелену флуоресценцію, яка зникає при додаванні розчину кислоти хлористоводневої.
3. При взаємодії субстанції з розчинами кобальту (II) хлориду та калію фероціаніду спостерігається зелене забарвлення.
4. При підлучуванні розчину субстанції виділяється основа етакридину жовтого кольору, а у фільтраті, підкисленому кислотою сульфатною розведеною, визначають кислоту молочну реакцією на лактати (див. ідентифікацію) або за знебарвленням розчину калію перманганату в кислому середовищі і за запахом оцтового альдегіду:



5. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі етакридину лактат утворює сіль діазонію вишнево-червоного кольору:

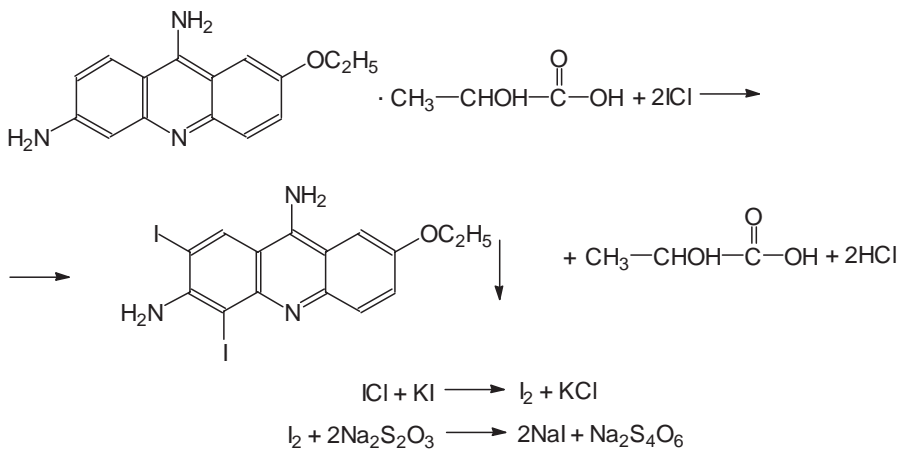


6. З 0,1 M розчином йоду субстанція утворює осад синьо-зеленого кольору, розчинний в 96 %-ному спирті.

**Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі після розчинення попередньо висушеної субстанції в суміші кислоти мурашиної безводної та оцтового ангідриду, пряме титрування, потенціометрично,  $s = 1$ .

2. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ . Перерахунок проводять на суху речовину.



Паралельно проводять контрольний дослід.

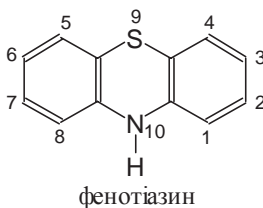
2. Вміст етакридину лактату можна визначити також фотоколориметричним методом, використовуючи реакцію утворення забарвленої солі діазонію.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

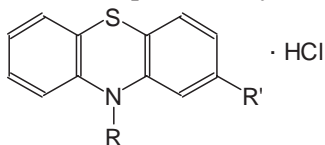
**Застосування.** Антисептичний засіб.

## Лікарські речовини – похідні фенотіазину

Фенотіазин сам є лікарською речовиною, яка має антигельмінтну та місцевоанестезуючу дію.

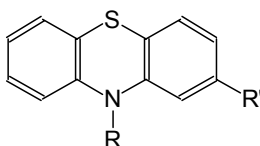


Лікарські речовини – похідні фенотіазину – мають загальну формулу:



Залежно від характеру замісника в положенні 10 похідні фенотіазину виявляють різну фармакологічну дію. Так, наприклад, 10-алкілпохідні (аміназин, дипразин, пропазин, трифтазин) застосовують як нейролептичні та антигістамінні засоби, а 10-ацилпохідні (етмозин, наонахлазин) ефективні при лікуванні серцево-судинних захворювань.

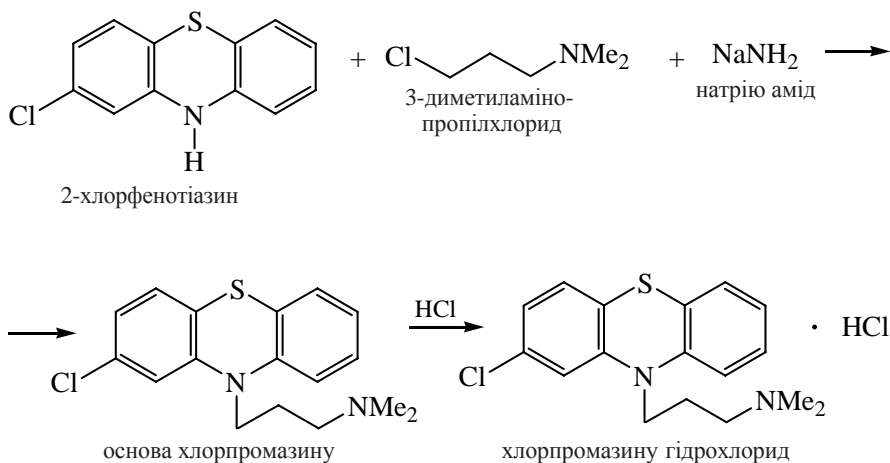
### Лікарські речовини – похідні фенотіазину



Лікарська речовина	R	R'
1	2	3
Хлорпромазину гідрохлорид (ДФУ) Chlorpromazini hydrochloridum Аміназин Aminazinum	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 2-хлор-10-(3'-диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид	Cl
Прометазину гідрохлорид (ДФУ) Promethazini hydrochloridum Дипразин Diprazinum	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ (2RS)-N,N-диметил-1-(10H- фенотіазин-10-іл)пропан-2аміну гідрохлорид	—
Трифторперазину гідрохлорид (ДФУ) Trifluoperazini hydrochloridum Трифтазин Triphthazinum	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3 \cdot 2\text{HCl}$ 10-[3'-(4-метилпіперазин-1-іл)- пропіл]-2-(трифторметил)-10H- фенотіазину дигідрохлорид	CF <sub>3</sub>

Пропазин Propazinum Promazine hydrochloride*	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 10-(3'- диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид	—
Етаперазин Aethaperazinum Perphenazine hydrochloride*	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ 2-хлор-10-[3-(1"-η-оксиетилпіперазин- ніл-4")-пропіл]-фенотіазину дигідрохлорид	Cl
Етмозин Aetmozinum Moracizin hydrochlorid*	$\text{O}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O}$ 2-карбетоксиаміно-10-(3'-морфоліно- пропініл)-фенотіазину гідрохлорид	$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$

**Отримання.** Хлорпромазину гідрохлорид синтезують за схемою:

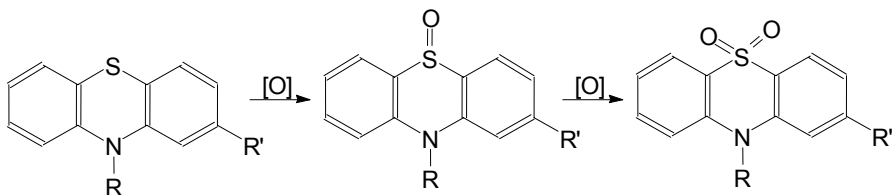


**Властивості.** Білі або з ледь жовтуватим чи рожевим відтінком кристалічні порошки. Дуже легко або легкокорозинні у воді, легкокорозинні або розчинні в спирті, практично нерозчинні в ефірі. Трифторперазину гідрохлорид гігроскопічний.

#### Ідентифікація:

1. ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Завдяки наявності атому сульфуру похідні фенотіазину легко окиснюються. Для окиснення фенотіазинів використовують сульфатну кислоту концентровану, бромну воду, кислоту нітратну, феруму (III) хлорид та ін., при цьому утворюються забарвлені продукти. Зазначені реакції малоспецифічні. Продукти окиснення мають червоне, вишнево-червоне, червоно-оранжеве, малинове забарвлення. Залежно від умов утворюється суміш продуктів окиснення: наприклад, 9-S-оксид і 9,9-S-діоксид:



Згідно з ДФУ окиснення проводять кислотою нітратною концентрованою, при цьому прометазину гідрохлорид утворює оранжеве забарвлення та оранжево-червоний осад; трифторперазину гідрохлорид – темно-червоне забарвлення, яке переходить у блідо-жовте.

3. Найбільш специфічним серед перерахованих реактивів є бромна вода, з якою субстанції утворюють:

*трифторперазину гідрохлорид* – червоне забарвлення (ДФУ);

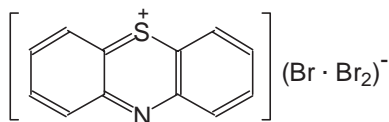
*хлорпромазину гідрохлорид* – прозорий світло-малиновий розчин;

*прометазину гідрохлорид* – каламутний темно-вишневий розчин із зависю;

*пропазин* – прозорий коричнево-червоний розчин;

*етмозин* – спочатку світло-бузковий, а потім яскраво-фіолетовий розчин.

Вважають, що забарвлені продукти обумовлені утворенням пербромпохідних фенотіазину:



4. З кислотою сульфатною концентрованою утворюють:  
*хлорпромазину гідрохлорид* – малинове забарвлення;

*прометазину гідрохлорид* – червоне або червоно-оранжеве забарвлення;

*пропазин* – червоно-оранжеве забарвлення.

5. Трифторперазину гідрохлорид згідно з ДФУ ідентифікують за температурою плавлення maleату, яка повинна бути близько 192 °С.

6. Хлористоводневі солі дають характерні реакції на хлориди.

7. Похідні фенотіазину за рахунок наявності третинних атомів гетероциклічного нітрогену утворюють осадки із загальноалкалоїдними реактивами.

8. Реакція осадження основ з розчинів лікарських речовин під дією натрію гідроксиду. Осади відфільтровують, а у фільтраті визначають хлориди.

9. Сульфур у фенотіазиновому циклі визначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду.

**Випробування на чистоту.** При дослідженні доброякісності субстанцій визначають вихідні продукти синтезу: фенотіазин, 2-хлорфенотіазин, а також органічні домішки.

#### **Кількісне визначення.**

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$  (ДФУ).

2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною (хлорною) в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий.

3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, стехіометричне відношення залежить від кількості молекул зв'язаної кислоти.

4. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною (розчин аміназину для ін'єкцій).

5. Цериметрія.

6. Йодометрія, йодохлорометрія.

7. Спектрофотометрія.

8. Фотоколориметрія.

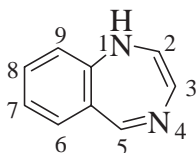
**Зберігання.** З урахуванням їх гігроскопічності і здатності легко окиснюватися – у банках із темного скла, щільно закритих пробками, залитих парафіном, у сухому, захищеному від світла місці.

Необхідно суворо дотримуватися техніки безпеки при роботі з лікарськими речовинами похідними фенотіазину, тому що вони легко проникають в організм через дихальні шляхи, шкіру і слизові оболонки, викликаючи при цьому алергічні реакції (сверблячку, набряки, зниження артеріального тиску). **Працювати під тягою, в гумових рукавичках! Руки мити холодною водою, злегка підкисленою (без мила).**

**Застосування.** Похідні фенотіазину мають більш або менш виражену нейролептичну і седативну дію. Застосовують їх для лікування психічних захворювань; дипразин – антигістамінний засіб. Похідні фенотіазину, що мають ацильний замісник у положенні 10 (етмозин), використовують як спазмолітичні й антиаритмічні засоби.

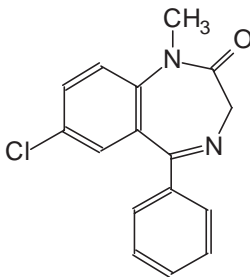
## Лікарські засоби – похідні бензодіазепіну

Бензодіазепін – гетероциклічна система, що включає ядро бензолу і семичленний гетероцикл – 1,4-діазепін:



Похідні бензодіазепіну мають транквілізуючу (заспокійливу) дію.

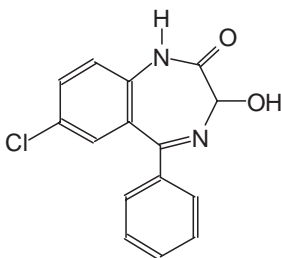
### Діазепам (Diazepamum) (ДФУ) Sibazonum, Seduxen, Valium



7-Хлор-1-метил-5-феніл-2,3-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-2-он

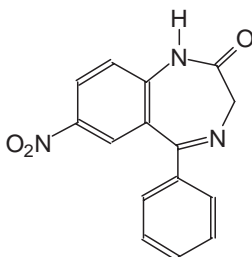


**Оксазепам (Oxazepam) (ДФУ)**  
**Nozeranum, Tazepam**



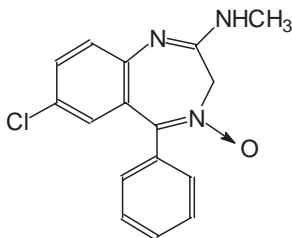
7-Хлор-3-гідрокси-5-феніл-1,3-дигідро-2H-1,4-бензодіазепін-2-он

**Нітразепам (Nitrazepamum) (ДФУ)**  
**Radedorm, Eunoclin**



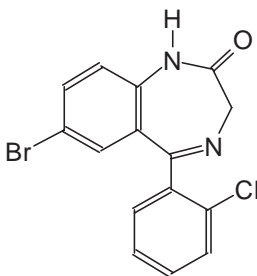
7-Нітро-5-феніл-1,3-дигідро-2H-1,4-бензодіазепін-2-он

**Хлозепід (Chlozepidum)**  
**Chlordiazepoxide\***  
**Elenium**  
**Librium**



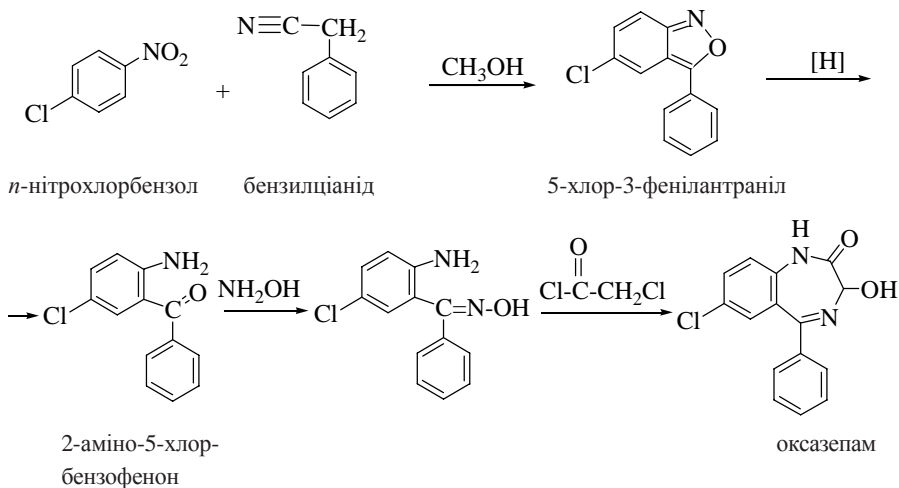
7-Хлор-2-метиламіно-5-феніл-3H-1,4-бензодіазепіну-4-оксид

## Феназепам (Phenazepamum) Phenazepam



7-Бром-2,3-дигідро-5-(*o*-хлорфеніл)-1*H*-1,4-бензодіазепін-2-он

**Отримання.** Синтез похідних бензодіазепіну може бути розглянутий на прикладі промислового виробництва оксазепаму:



**Властивості.** Білі кристалічні порошки з жовтуватим або кремовим відтінком. Нітразепам має світло-жовте з зеленкуватим відтінком забарвлення. Речовини практично нерозчинні у воді, малорозчинні у спирті. При нагріванні в розчинах мінеральних кислот відбувається гідроліз лікарських речовин цього ряду.

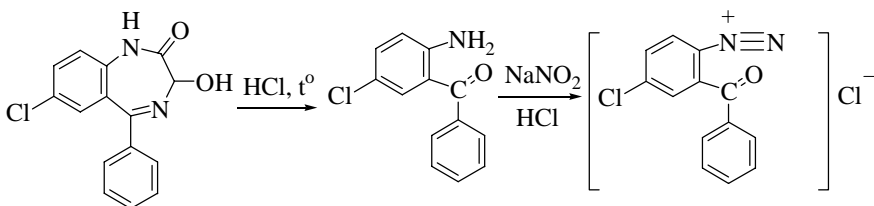
1,4-бензодіазепіни та їх дигідропохідні проявляють слабоосновні властивості за рахунок гетероциклічного нітрогену в положенні 4. Сполуки з лактамним угрупованням  $-\text{NH}-\text{CO}-$  виявляють також слабокислотні властивості, утворюючи солі з лужними металами, тобто вони амфотерні.

### Ідентифікація:

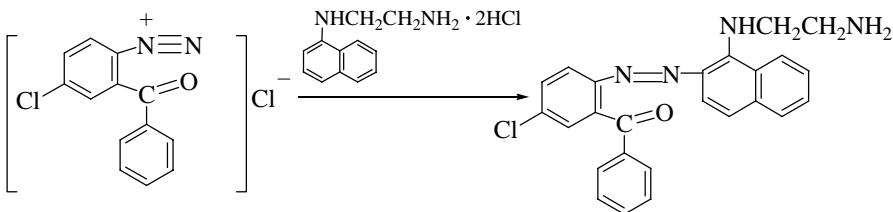
1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (ДФУ).

2. З концентрованими кислотами ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HClO}_4$ ) похідні бензодіазепіну утворюють забарвлені солі, які флуоресціюють в УФ-світлі (ДФУ).

3. Загальною реакцією на похідні бензодіазепіну, які не містять замісників у положенні 1, є реакція утворення азобарвника після попереднього гідролізу:



ДФУ рекомендує у реакції азосполучення використовувати нафтилендіаміну дигідрохлорид:



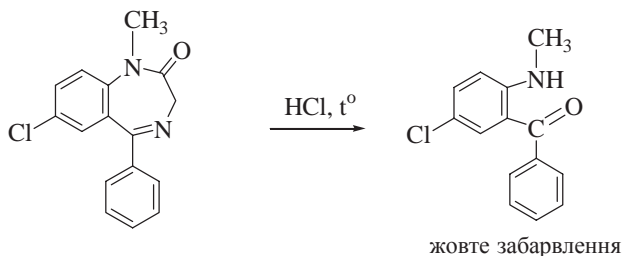
4. Органічно зв'язаний хлор у молекулі діазепаму згідно з ДФУ взначають після мінералізації субстанції дією аргентуму нітратом.

5. Наявність гетероциклічного нітрогену зумовлює позитивну реакцію з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

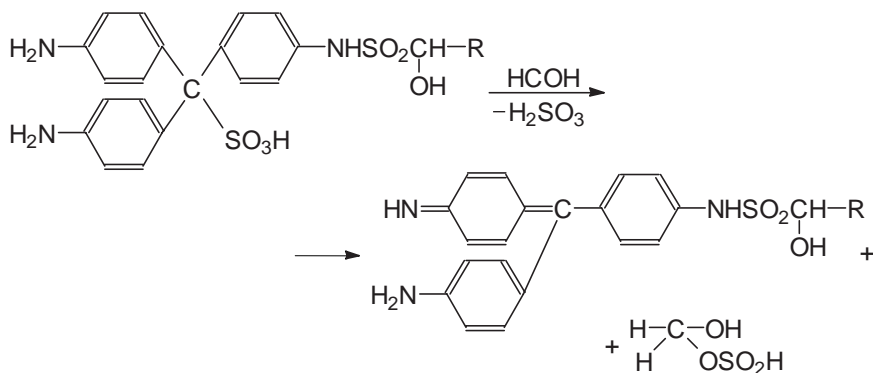
6. Специфічною реакцією для похідних бензодіазепіну є утворення забарвленого в зелений колір плаву при піролізі.

7. Сплавлення з натрію гідроксидом призводить до деструкції молекул похідних бензодіазепіну та виділення амоніаку або метиламіну (діазепам), які виявляють за запахом або за посинінням вологого червоного лакмусового паперу. Оксазепам у цих умовах утворює на стінках пробірки наліт смарагдово-зеленого кольору.

8. Сполуки, які мають замісник у положенні 1 (діазепам), після кислотного гідролізу перетворюються в забарвлені похідні бензофенону:



9. Оксазепам при нагріванні з кислотою фосфорною концентрованою гідролізується з утворенням формальдегіду, який із фуксинсульфітною кислотою дає фіолетове забарвлення:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування,  $s = 1$  (ДФУ).

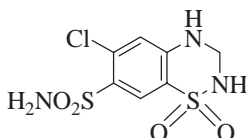
Відомі також спектрофотометричний та фотоколориметричний методи.

**Зберігання.** У тарі, яка оберігає від дії світла, у сухому місці.

**Застосування.** Транквілізатори (засоби, що заспокоїливо впливають на ЦНС і мають снодійний ефект). Нітразепам, крім снодійної, має і протисудомну активність. Тривале застосування призводить не тільки до звикання, але й до пристрасті. Відпускають їх строго за рецептом.

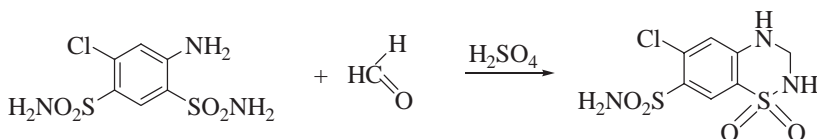
## Лікарські речовини – похідні бензотіадіазину

### Гідрохлортіазид (Hydrochlorothiazidum) Дихлотіазид



6-Хлор-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину-7-сульфонаміду  
1,1-діоксид

**Добування.** Отримують конденсацією 6-хлор-4-аміно-1,3-бензолдисульфіаміду із формальдегідом у кислому середовищі:



**Властивості.** Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Дуже важко розчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний у спирті. Розчинний у розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Після кислотного гідролізу субстанції формальдегід, який виділяється, визначають реакцією із хромотроповою кислотою в присутності кислоти сульфатної концентрованої за утворенням фіолетового забарвлення.

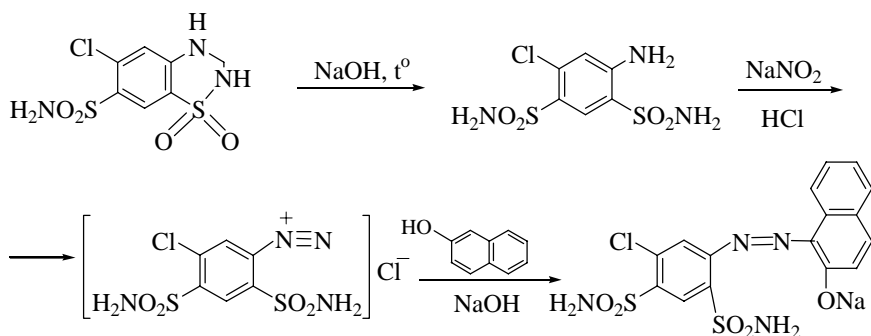
3. Сульфамідну групу визначають за утворенням зеленкувато-блакитного осаду при дії розчином кобальту (II) хлориду на лужний розчин субстанції.

4. При сплавленні з калію гідроксидом виділяється амоніак, який визначають за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового паперу.

5. Атом сульфуру визначають після мінералізації до сульфатів дією кислоти нітратної концентрованої.

6. Дихлотіазид під дією кислоти сульфатної концентрованої набуває пурпурового забарвлення.

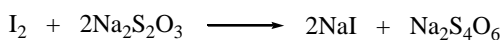
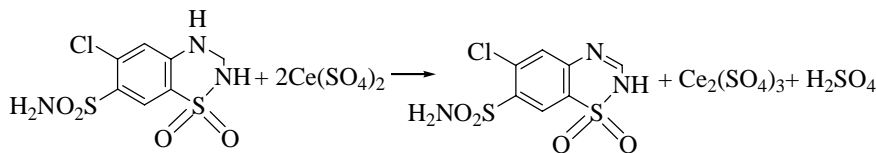
7. Після лужного гідролізу субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни:



### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія в неводному середовищі. Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі диметилсульфоксиду потенціометрично або розчином натрію метилату в середовищі піридину або 1-бутиламіну (індикатор – розчин азофіолетового в бензолі).

2. Цериметрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :

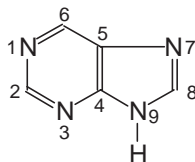


**Зберігання.** У добре закупорених склянках, у сухому, захищеному від світла місці.

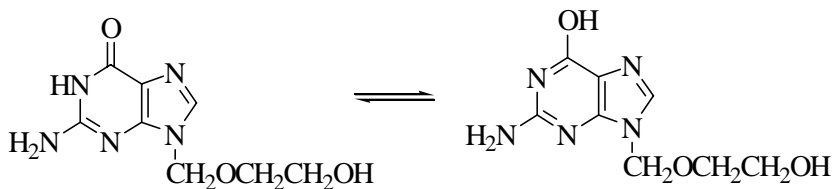
**Застосування.** Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом.

## Лікарські речовини – нуклеозиди пурину

Пурин – конденсована гетероциклічна система, що складається з двох циклів – піримідину та імідазолу:

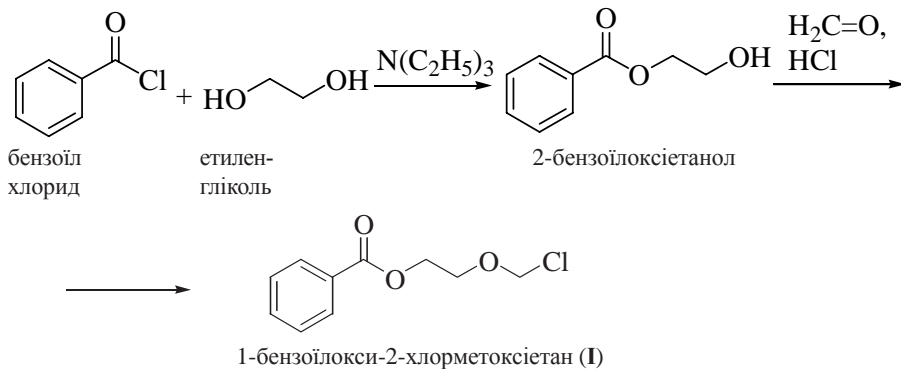


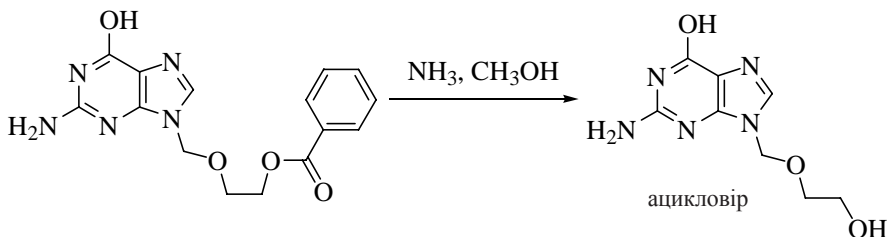
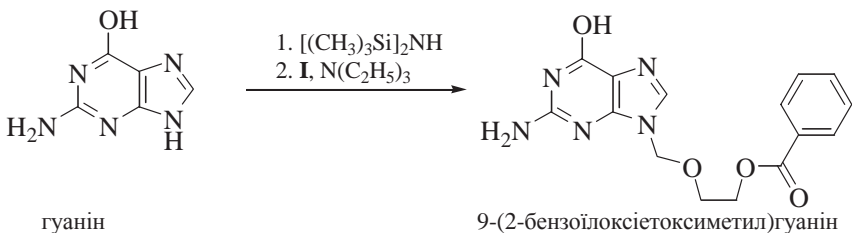
### Ацикловір (Aciclovirum) (ДФУ)



2-аміно-9-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,9-дигідро-6*H*-пурін-6-он

**Добування:** Здійснюють за такою схемою:



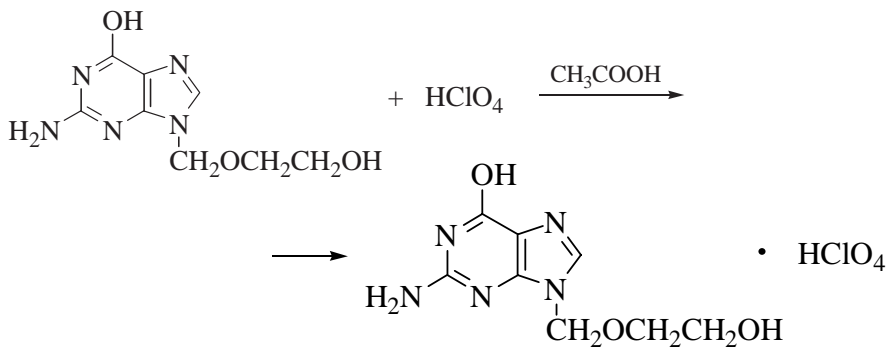


**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мало розчинний у воді, легкорозчинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний у спирті. Розчиняється у розведених розчинах мінеральних кислот і гідроксидів лужних металів.

#### Ідентифікація:

Інфрачервоний спектр субстанції повинен відповідати ІЧ-спектру ФСЗ ацикловіру.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують розчином кислоти хлорної потенціометрично,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід:

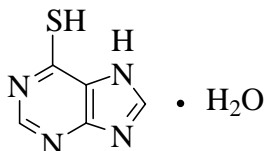




**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

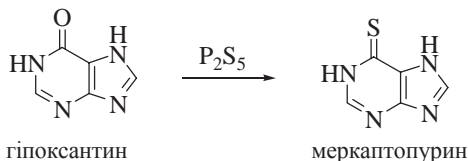
**Застосування.** Протівірусний засіб. Застосовується при інфекціях шкіри та слизових оболонок, викликаних вірусами *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, а також для профілактики інфекцій, викликаних вірусами *Herpes simplex* у хворих зі зниженим імунітетом.

### Меркаптопурин (Mercaptopurinum) (ДФУ)



7H-пурин-6-тіол

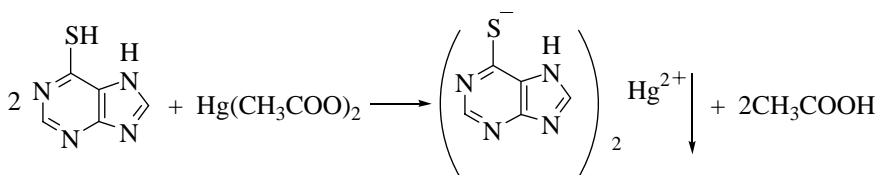
**Отримання:** Відбувається за такою схемою:



**Властивості.** Кристалічний порошок жовтого кольору. Практично не розчинний у воді і ефірі, мало розчинний у 96 %-ному спирті. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

#### Ідентифікація:

1. УФ-спектроскопія.
2. При додаванні до нагрітого спиртового розчину субстанції насиченого спиртового розчину ртутію (II) ацетату утворюється осад білого кольору; плумбуму (II) ацетату – жовтого кольору:

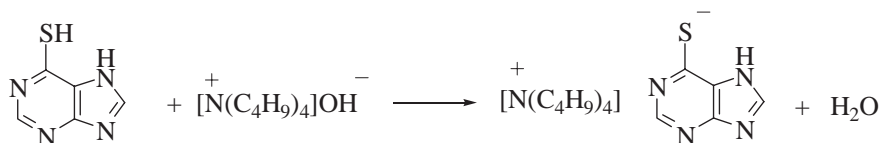


3. Лужний розчин субстанції із розчином натрію нітропрусиду утворює жовто-зелене забарвлення, яке при підкисленні переходить у темно-зелене.

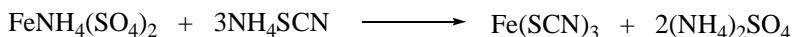
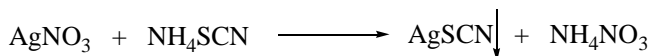
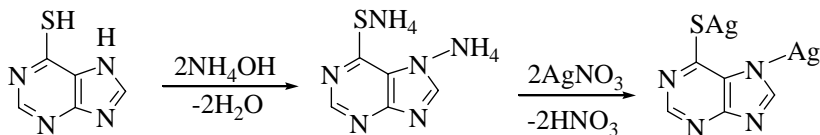
4. При дії на амоніачний розчин субстанції розчинами купруму (II) хлориду і гідроксиламіну гідрохлориду утворюється оранжево-жовтий осад.

#### Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у неводному середовищі (ДФУ). Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА потенціометрично,  $s = 1$ :



2. Аргентометрія за Фольгардом,  $s=1/2$ :

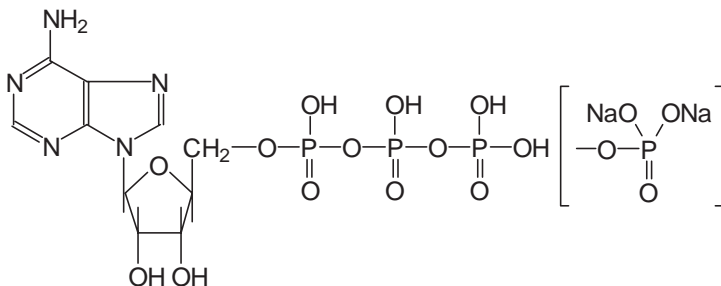


3. Меркуриметрія, зворотне титрування. Додають надлишок титрованого розчину меркурію (II) нітрату, який осаджує меркурію меркаптопуринат. Після фільтрації надлишок меркурію (II) нітрату відтитрують розчином амонію тиоціанату, індикатор феруму (III) амонію сульфат.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Застосовують для лікування онкологічних захворювань, таких як гострий лейкоз, а також для профілактики і лікування нейролейкемії.

**Кислота аденозинтрифосфорна**  
**(Acidum adenosintriposphoricum) АТФ**  
**Fosfobion**



Аденозин-5'-трифосфорна кислота або трифосфорний ефір  
 9-β-D-рибофуранозиду

АТФ – природна складова частина тканин організму людини і тварин, утворюється при реакціях окиснення і в процесі гліколітичного розщеплення вуглеводів. Бере участь у багатьох процесах обміну речовин.

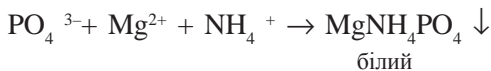
**Властивості.** Білий кристалічний гігроскопічний порошок. Для медичного застосування випускається розчин натрію аденозинтрифосфату 1 %-ний для ін'єкцій (*Solutio Natrii adenosintriposphatis 1 % pro injectionibus*) – безбарвна або злегка жовтувата рідина з рН = 7,0–7,3.

**Ідентифікація:**

1. Залишок рибози виявляють, діючи на речовину розчином феруму (III) хлориду в кислоті хлористоводневій концентрованій і розчином орцину. Після нагрівання на киплячому водяному нагрівнику протягом 20 хвилин суміш набуває зеленого забарвлення.

2. Іон натрію визначають за забарвленням полум'я в жовтий колір;

3. Фосфати виявляють при нагріванні речовини на водяному нагрівнику з магnezіальною сумішшю:



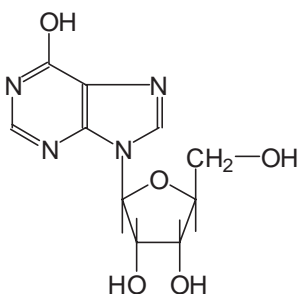
**Випробування на чистоту.** Виявляють наявність домішок інших похідних пурину.

**Кількісне визначення** натрію аденозинтрифосфату двозаміщеного проводять спектрофотометрично після попереднього відділення хроматографічним методом домішок аденозину, аденозинмонофосфату і аденозиндифосфату.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

**Застосування.** При дистрофії й атрофії м'язів, спазмах периферичних судин, при хронічній коронарній недостатності у вигляді 1 %-ного розчину.

### Рибоксин (Riboxinum)



9-β-D-рибофуранозилгіпоксантин

**Властивості.** Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гіркий на смак, без запаху. Повільно і важко розчиний у воді, малорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

#### Ідентифікація:

1. ІЧ- та УФ-спектроскопія.
2. Залишок рибози визначають так само, як і в АТФ.
3. Питоме обертання: від  $-47$  до  $-54^{\circ}$  (1 %-ний водний розчин).

**Кількісне визначення.** Проводять спектрофотометричним методом.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** При ішемічній хворобі серця, хронічній коронарній недостатності, інфаркті міокарда, міокардіодистрофії, порушеннях ритму, пов'язаних із застосуванням серцевих глікозидів. Призначають також при захворюваннях печінки.

# Біологічно активні сполуки природного походження та їх синтетичні аналоги

## Лікарські речовини з групи алкалоїдів

**Алкалоїди** – велика група органічних нітрогеновмісних речовин основного характеру, головним чином рослинного походження, рідше тваринного, які не є продуктами розпаду білків і проявляють активну біологічну дію.

Більшість алкалоїдів за хімічною будовою є похідними різноманітних нітрогеновмісних гетероциклів і належать до третинних амінів.

Переважна частина алкалоїдів – тверді кристалічні речовини, безбарвні, без запаху, гіркі на смак. Деякі алкалоїди у вигляді основ – рідини, які мають сильний неприємний запах (колхіцин, нікотин, фізостигмін). Серед алкалоїдів багато оптично активних речовин.

Алкалоїди-основи малорозчинні або практично нерозчинні у воді і добре розчинні в різноманітних органічних розчинниках: спирті, ефірі, бензолі та ін.

Солі алкалоїдів, як правило, розчинні у воді і малорозчинні в органічних розчинниках. Виняток становить спирт, який розчиняє багато солей алкалоїдів. Однак основи кофеїну, ефедрину, пілокарпіну розчинні у воді, а деякі солі – кокаїну гідрохлорид та інші – розчинні у хлороформі.

Для виділення алкалоїдів з рослинної сировини використовують такі методи:

1. Виділення у вигляді солей.
2. Виділення у вигляді основ.

Більшість рослин містять не один, а декілька алкалоїдів. Розділення виділеної суми алкалоїдів проводять такими методами:

1. Дробної перегонки під вакуумом.
2. За різною розчинністю алкалоїдів – солей та основ.
3. За різною силою основності алкалоїдів.
4. На основі особливості хімічних властивостей.

5. За різною здатністю до адсорбції (хроматографія).

6. Метод протиточного розподілення.

Для ідентифікації алкалоїдів використовують загальні, групові й специфічні реакції.

Загальні реакції проводять із загальноалкалоїдними осаджувальними і спеціальними реагентами.

Загальні осадкові реакції ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ давати прості або комплексні солі з різноманітними, частіше комплексними кислотами, солями важких металів та ін. Ці продукти, як правило, нерозчинні у воді, тому реагенти називають осаджувальними.

*Загальноалкалоїдні осаджувальні реагенти:*

1. Реагент Люголя, Вагнера, Бушарда (розчини йоду в калію йодиді різної концентрації).
2. Реагент Драгендорфа (розчин бісмуту йодиду в калію йодиді).
3. Реагент Майєра (розчин ртуті (II) йодиду в калію йодиді).
4. Реагент Марме (розчин кадмію йодиду в калію йодиді).
5. Реагент Зонненштейна – фосфорно-молібденова кислота  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  – дуже чутливий реагент на алкалоїди. Він дає аморфні осадки жовтуватого кольору, які через деякий час набувають синього або зеленого забарвлення (внаслідок відновлення молібденової кислоти).
6. Реагент Шейблера – фосфорно-вольфрамова кислота  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .
7. Реагент Бертрана – кремній-вольфрамова кислота  $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .
8. Свіжоприготований 5 %-ний розчин таніну.
9. Насичений розчин пікринової кислоти.

Перераховані реагенти утворюють осадки не з усіма алкалоїдами, тому при визначеннях не можна обмежуватися 1–2 пробами, а необхідно провести реакцію не менш, ніж з 4–5 реагентами.

Аналітичне значення має сума негативних і позитивних результатів цих реакцій, оскільки з загальноалкалоїдними реагентами можуть давати осадки й інші нітрогеномісні органічні речовини.

Для алкалоїдів також характерні кольорові реакції зі спеціальними реагентами, в основі яких лежать такі хімічні перетворення: відщеплен-

ня води; окиснення; відщеплення води і окиснення одночасно; конденсація з альдегідами в присутності водовіднімаючих речовин.

*Спеціальні реактиви:*

1. Концентрована кислота сульфатна.
2. Концентрована кислота нітратна.
3. Реактив Ермана (суміш кислот сульфатної і нітратної концентрованих).
4. Реактив Фреде (розчин амонію молібдату в кислоті сульфатній концентрованій).
5. Реактив Маркі (розчин формальдегіду в кислоті сульфатній концентрованій).
6. Реактив Вазіцкі (розчин *n*-диметиламінобензальдегіду в кислоті сульфатній концентрованій).

Для деяких алкалоїдів ці реакції можуть бути специфічними; проводять їх з кристалічними речовинами у фарфорових чашках.

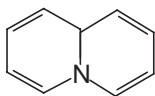
Для кількісного визначення алкалоїдів використовують:

1. Метод ацидиметрії в неводному середовищі – для кількісного визначення як солей, так і основ.
2. Методи кислотно-основного титрування:
  - а) ацидиметрія, пряме титрування основ кислотами;
  - б) зворотна ацидиметрія – для визначення основ;
  - в) алкаліметрія – титрування спирто-водних розчинів солей алкалоїдів у присутності 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично;
  - г) алкаліметрія – титрування солей алкалоїдів лугом у водно-спиртовому середовищі в присутності фенолфталеїну (з використанням або без використання органічного розчинника, який не змішується з водою, для екстракції основи алкалоїда);
  - д) алкаліметрія за замісником.
3. Гравіметричний метод.
4. Методи, що ґрунтуються на індивідуальних хімічних властивостях алкалоїдів.
5. Фізико-хімічні методи.

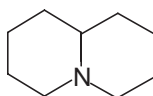
Алкалоїди можна класифікувати за філогенетичною ознакою, об'єднуючи сполуки, виділені з одного роду рослин.

Найрозповсюдженішою є хімічна класифікація, в основу якої покладено характер скелета молекули алкалоїда. Розрізняють:

1. Алкалоїди – похідні хінолізину (1) і хінолізидину (2) (цитизин, пахікарпін):

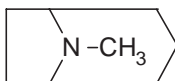


1

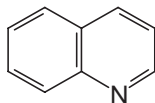


2

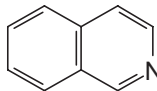
2. Алкалоїди – похідні тропану (атропін, гіосціамін, скополамін, кокаїн):



3. Алкалоїди – похідні хіноліну (хінін) (1) і ізохіноліну (опійні алкалоїди) (2):

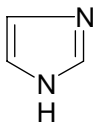


1

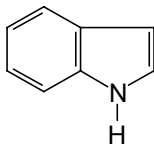


2

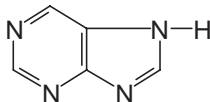
4. Алкалоїди – похідні імідазолу (пілокарпін):



5. Алкалоїди – похідні індолу (гармін, стрихнін, резерпін):

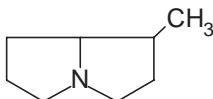


6. Алкалоїди – похідні пурину (кофеїн, теобромін, теофілін):





7. Алкалоїди – похідні 1-метилпіролізидину (платифілін)

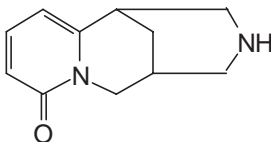


8. Алкалоїди з екзоциклічним азотом (сферофізин, ефедрин).

## Алкалоїди – похідні хінолізину і хінолізидину

Алкалоїди, похідні хінолізину і хінолізидину, широко розповсюджені в рослинному світі й зустрічаються, зокрема, в рослинах сімейств *Fabaceae*, *Euphorbiaceae*, *Nymphaeaceae*, *Lycopodiaceae*. Представниками цієї групи алкалоїдів є цитизин і пахікарпін.

### Цитизин (Cytisinum)



Можна розглядати як похідну 1,2,3,4-тетрагідрохінолізону-6, конденсованого з піперидином. Виділений з насіння рокитника і термопсиса.

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, спирті, хлороформі.

#### Ідентифікація:

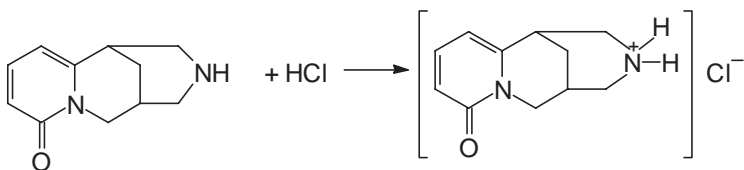
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, питоме обертання.

2. Реакція нітрування ароматичного кільця з подальшим відновленням нітрогрупи до аміногрупи й утворенням азобарвника.

3. З розчином кобальту (II) нітрату – осад блакитно-зеленого кольору.

4. З розчином феруму (III) хлориду – червоне забарвлення, яке зникає при додаванні води.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у водному середовищі, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний,  $s = 1$ :

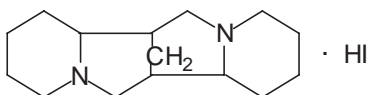


**Зберігання.** Оберегають від дії вологи.

**Застосування.** Стимулятор дихання і кровообігу.

Із цитизину виготовляють 0,15 %-ний водний розчин для ін'єкцій – цититон.

### Пахікарпіну гідроїодид (*Pachycarpini hydroiodidum*)



*d*-Спартеїну гідроїодид

Пахікарпін міститься в надземних частинах софори товстоплідної.

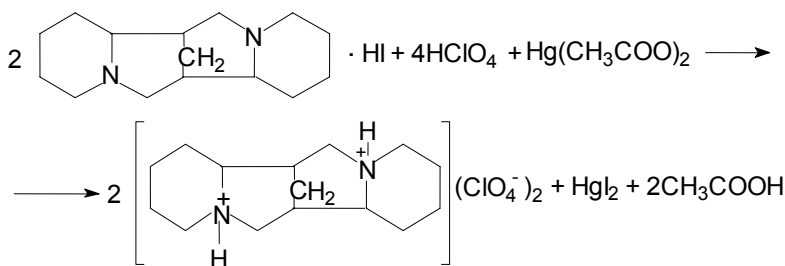
**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у хлороформі, розчинний у спирті і воді, важкорозчинний в ефірі й ацетоні.

#### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на йодиди.
2. Виділення основи пахікарпіну, яку ідентифікують:
  - а) за утворенням пікрату пахікарпіну (температура плавлення);
  - б) за реакцією взаємодії на фільтрувальному папері з парами бромю і амоніаку – після нагрівання з'являється рожеве забарвлення.
3. З лужним розчином натрію нітропрусиду – червоно-коричневий дрібнокристалічний осад, який розчиняється в надлишку кислоти хлористоводневої.

4. Питоме обертання від +8,6° до +9,6° (7 %-ний розчин у спирті).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1/2$ :



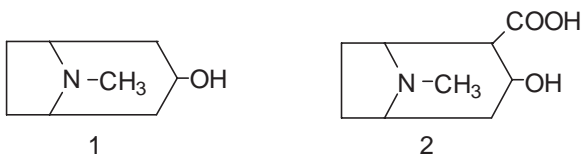
2. Аргентометрія, метод Фаянса, індикатор – натрію еозинат,  $s = 1$ .
3. Алкаліметрія в спиртовому середовищі за тимолфталейном,  $s = 1$ .
4. Фотоколориметрія.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Гангліоблокатор; засіб, який стимулює мускулатуру матки.

## Алкалоїди – похідні тропану

Тропан – біциклічна конденсована система, яка складається з піперидинового і піролідинового циклів. Він є основою ряду алкалоїдів та їх структурних аналогів. За хімічною будовою ці сполуки поділяють на дві групи: похідні спирту тропіну (1) і похідні тропін-2-карбонової кислоти – екгоніну (2):

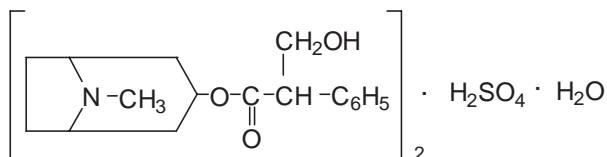


## Тропанові алкалоїди групи тропіну

Алкалоїди тропанового ряду містяться в рослинах сімейства пасльонових (беладонна, дурман, блекота й ін.).

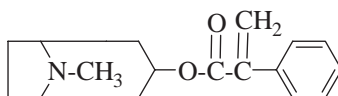
Основними представниками алкалоїдів групи тропану є рацемічний атропін, його лівообертальний ізомер – гіосціамін – та епоксидований аналог гіосціаміну – скополамін.

### Атропіну сульфат (Atropini sulfas) (ДФУ)



Біс(1R,3r,5S)-3-[(RS)-(3-гідрокси-2-фенілпропіоніл)окси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октану сульфат

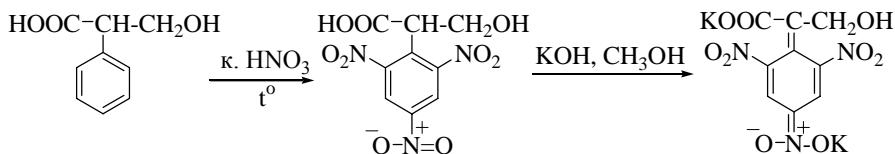
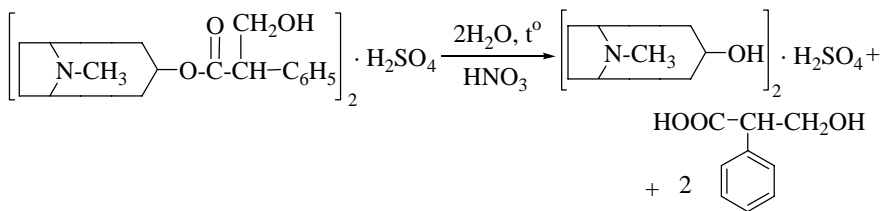
Атропін уперше виділено в 1833 році з беладонни. Однак у рослинах міститься лівообертальний ізомер гіосціамін і лише сліди атропіну. Атропін утворюється з гіосціаміну в результаті рацемізації при температурі 114–116 °С при вищій температурі утворюється апоатропін, який не має фармакологічної активності атропіну:



**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія і оптичне обертання.
2. За температурою плавлення пікрату атропіну.
3. Реакція Віталі – Морена – групова реакція на похідні тропової кислоти. До субстанції у фарфоровій чашці додають кислоту нітратну димлячу й випаровують досуха – утворюється полінітросполука жовтого кольору, яку розчиняють в ацетоні й додають спиртовий розчин калію гідроксиду – з'являється фіолетове забарвлення:



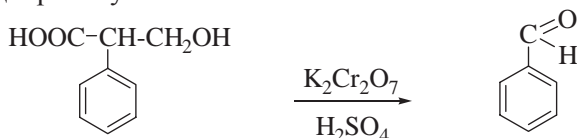
4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

5. Субстанція дає загальну реакцію на алкалоїди – реакція з розчином калію йодбісмутату в кислому середовищі; утворюється оранжево-червоний осад.

6. Нефармакопейні реакції:

а) визначення температури плавлення основи атропіну (115–117 °С) після осадження розчином амоніаку;

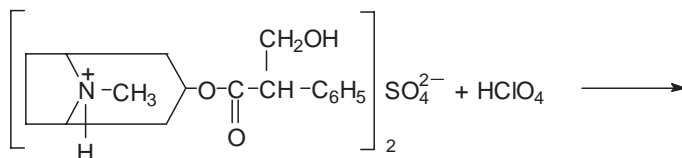
б) утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні атропіну з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кристалика калію дихромату:

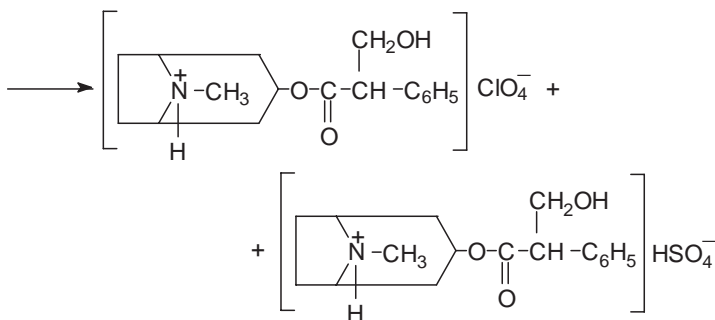


**Випробування на чистоту.** Сторонні алкалоїди і продукти розкладання визначають методом тонкошарової хроматографії, спектрофотометрично.

**Кількісне визначення:**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$ :





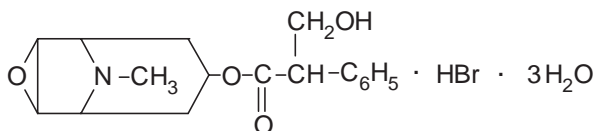
2. Алкаліметрія у спирто-хлороформному середовищі,  $s = 1/2$ .

3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

### Скополаміну гідробромід (Scopolamini hydrobromidum)



Скопінового естеру(-)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі.

#### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на броміди.

1. Реакція Віталі – Морена (на тропову кислоту).

2. Визначення температури плавлення (192–196 °С) і питомого обертання: від  $-22^\circ$  до  $-26^\circ$  (5 %-ний водний розчин).

**Випробування на чистоту.** При дослідженні чистоти визначають апоатропін, апоскополамін та інші відновлюючі речовини за реакцією з 0,1 М розчином калію перманганату – рожеве забарвлення не повинне зникати протягом 5 хв. Сторонні алкалоїди визначають додаванням розчину амоніаку – не повинно бути помутніння.

### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовокислому середовищі, індикатор – бромфеноловий синій,  $s = 1$ .

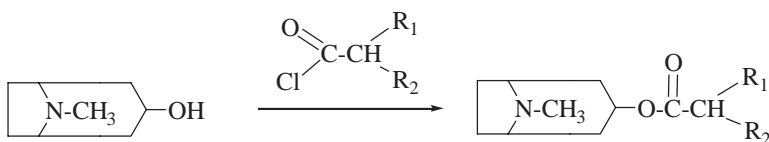
**Зберігання.** У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Холінолітичний засіб.

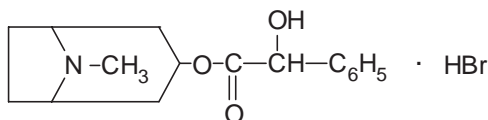
## Синтетичні аналоги атропіну

Атропін і скополамін – цінні лікарські сполуки, але вони недостатньо вибіркові й проявляють побічну дію. В процесі пошуку нових біологічно активних сполук тропанового ряду були синтезовані естери тропіну з мигдалевою й дифенілоцтовою кислотами – гоматропін і тропацин.

Здобування синтетичних аналогів тропанових алкалоїдів здійснюють взаємодією тропіну з відповідною кислотою або її хлорангідридом:



### Гоматропіну гідробромід (Homatropini hydrobromidum)



Тропінового естеру мигдалевої кислоти гідробромід

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на **броміди**.
2. З розчином йоду – бурий осад періодиду.
3. З розчином калію гідроксиду – білий осад, розчинний у надлишку реактиву.

4. Основа гоматропіну при нагріванні зі спиртовим розчином меркурію (II) хлориду дає жовте забарвлення, яке переходить у цегляно-червоне (відмінність від більшості алкалоїдів, за винятком атропіну і гіосціаміну).

5. Субстанція на відміну від інших алкалоїдів не дає реакції Віталі – Морена.

**Кількісне визначення:**

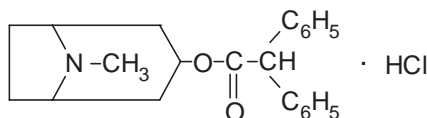
1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі в присутності хлороформу,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Холінолітичний (мідріатичний) засіб. Застосовують у вигляді очних крапель.

**Тропацин (Tropacinum)**



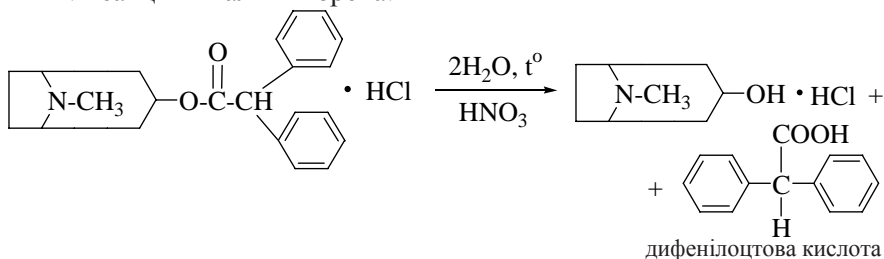
Тропінового естеру дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

**Добування.** Взаємодією тропіну з хлорангідридом дифенілоцтової кислоти.

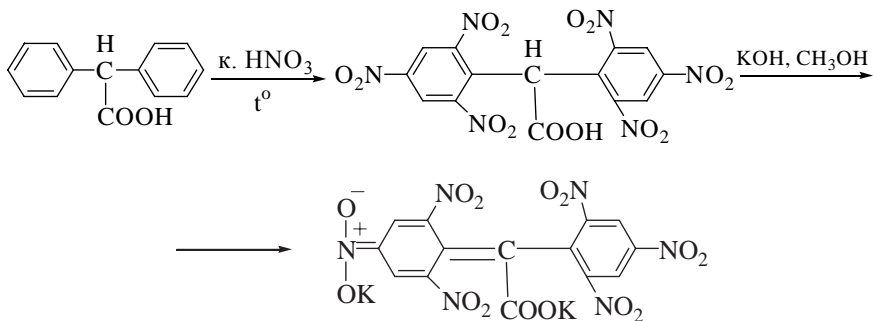
**Властивості.** Білий або з ледь кремовим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, спирті й хлороформі, практично нерозчинний в ефірі та бензолі.

**Ідентифікація:**

1. Реакція Віталі – Морена:







2. Субстанція дає реакції на хлориди.

3. Визначення температури плавлення (212–216 °С).

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

Тропацін у таблетках визначають аргентометрично за методом Фольгарда,  $s = 1$ .

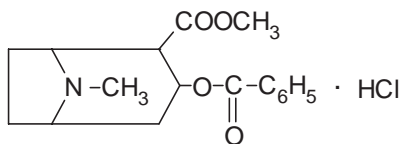
**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Холінолітичний, протипаркінсонічний засіб.

## Тропанові алкалоїди групи екгоніну

Похідні екгоніну, зокрема кокаїн, виділено з листя кокаїнового куща. Окрім кокаїну, сировина містить також близькі до нього за будовою супутники – цинамілкокаїн і  $\alpha$ - та  $\beta$ -труксиліни, а також деякі інші алкалоїди, які відрізняються від кокаїну характером органічних кислот. Супутні алкалоїди можна гідролізувати до екгоніну, а потім синтезувати кокаїн.

### Кокаїну гідрохлорид (Cocaini hydrochloridum)



Метилового естеру бензоїлекгоніну гідрохлорид



### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія в присутності спирту і хлороформу,  $s = 1$ .
3. Йодометрія, зворотне титрування,  $s = 1$ .

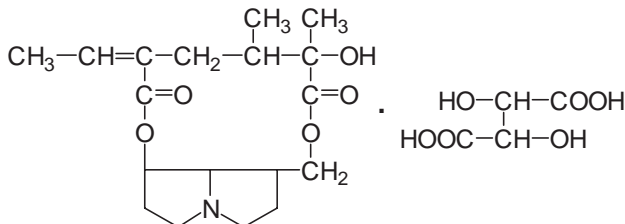
**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб.

## Алкалоїди – похідні піролізидину

Платифілін і його супутник сенецифілін, які є похідними 1-метилпіролізидину, були виділені в 1935 році О. П. Ореховим і Р. А. Коноваловою з коренів і трави хрестовника широколистоного.

### Платифіліну гідротартрат (Platylphyllini hydrotartras)



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на тартрати із солями калію – утворюється білий кристалічний осад.
2. З реактивом Майєра утворює білий осад.
3. З  $\beta$ -нафтолом в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні з'являється зелене забарвлення.
4. За реакцією утворення феруму (III) гідроксамату червоного кольору (естерна група).

5. Питоме обертання: від  $-38^\circ$  до  $-40^\circ$  (5 %-ний водний розчин).

**Випробування на чистоту.** Сенцифілін – недопустима домішка: не повинно бути помутніння при додаванні 5 %-ного розчину амоніаку.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $s = 1/2$ .

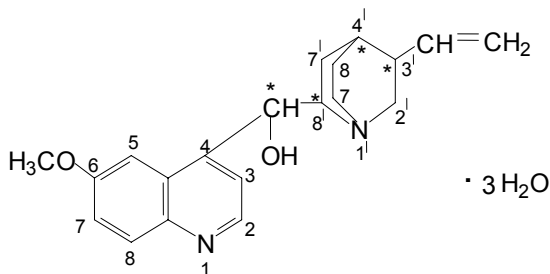
3. Фотоколориметрія – визначення платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій і таблетках за реакцією з тропеоліном 000-II.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

## Алкалоїди – похідні хіноліну

До цієї групи належать алкалоїди хінної кори – 24 алкалоїди, основним представником яких є хінін:



4-(3'-етеніл-8'-хінуклідилгідроксиметил)-6-метоксихінолін

За хімічними властивостями хінін – це двотретинна нітрогеновмісна основа, яка здатна давати два типи солей:

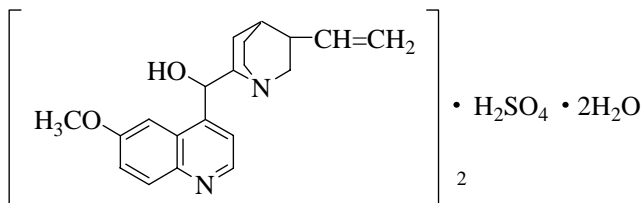
1) з одним еквівалентом кислоти (водні розчини мають нейтральну реакцію);

2) з двома еквівалентами кислоти (розчини мають кислу реакцію).

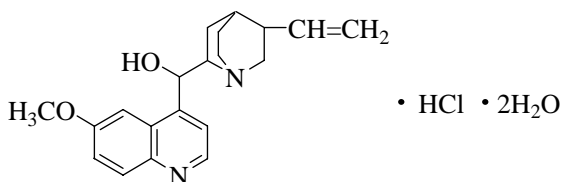
У першу чергу солеутворення перебігає по атому нітрогену хінуклідинового циклу, оскільки він має більшу основність.

У медичній практиці застосовують такі солі хініну: хініну сульфат, хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид.

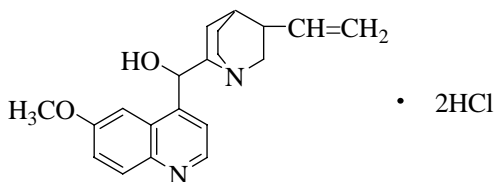
**Хініну сульфат (Chinini sulfas)**  
**Quinini sulfas\***



**Хініну гідрохлорид (Chinini hydrochloridum)**  
**Quinini hydrochloridum\***



**Хініну дигідрохлорид (Chinini dihydrochloridum)**

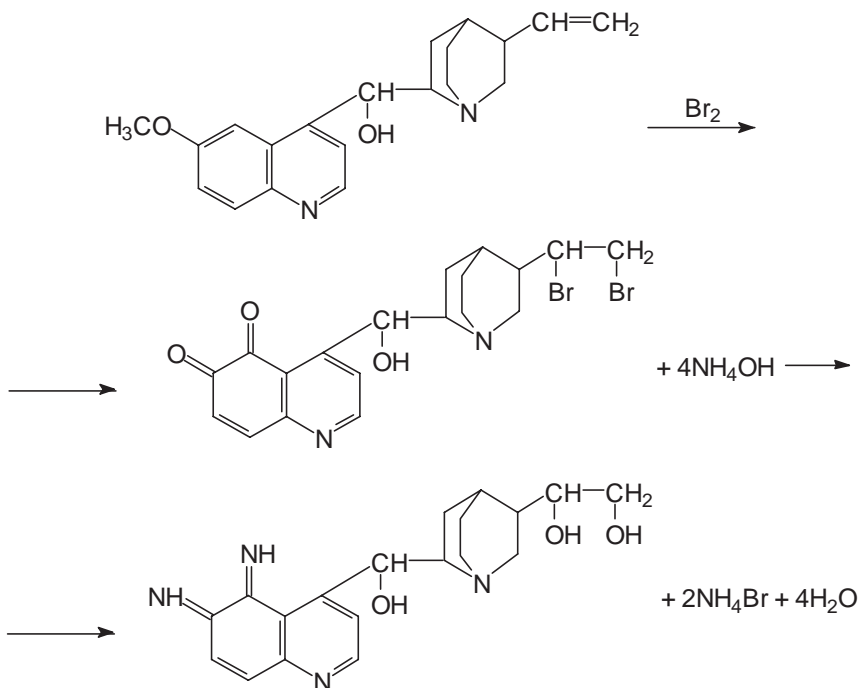


**Властивості.** Солі хініну – безбарвні кристалічні речовини, без запаху, дуже гіркі на смак. Під дією світла поступово жовтіють. Усі вони є лівообертаячими оптичними ізомерами.

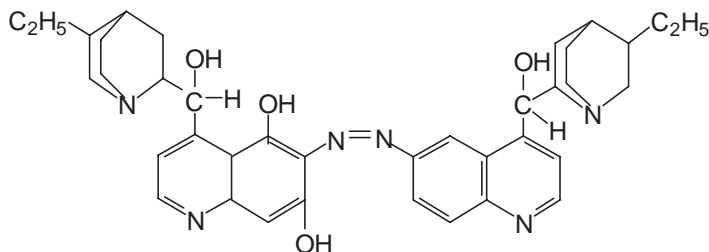
Лікарські речовини відрізняються за розчинністю: хініну дигідрохлорид – дуже легко розчинний; хініну гідрохлорид – розчинний, а хініну сульфат – малорозчинний у воді.

## Ідентифікація:

1. Групова реакція – талейохінна проба: до розчину солі хініну додають декілька крапель бромної води й розчин амоніаку – з'являється смарагдово-зелене забарвлення:



У деяких літературних джерелах структуру талейохініну подано інакше:



2. Розчини всіх солей хініну при підкисленні кислотою сульфатною розведеною дають блакитну флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі.

3. Розрізнявальні реакції – на аніони відповідних солей: **хлориди** або **сульфати**.

4. Питоме обертання 3 % розчинів солей у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої у перерахунку на суху речовину становить:

хініну дигідрохлориду – 225°;

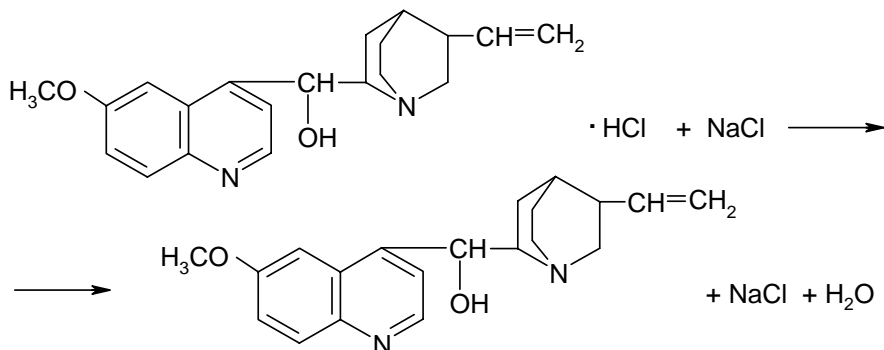
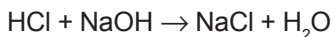
хініну гідрохлориду – 245°;

хініну сульфату – 240°.

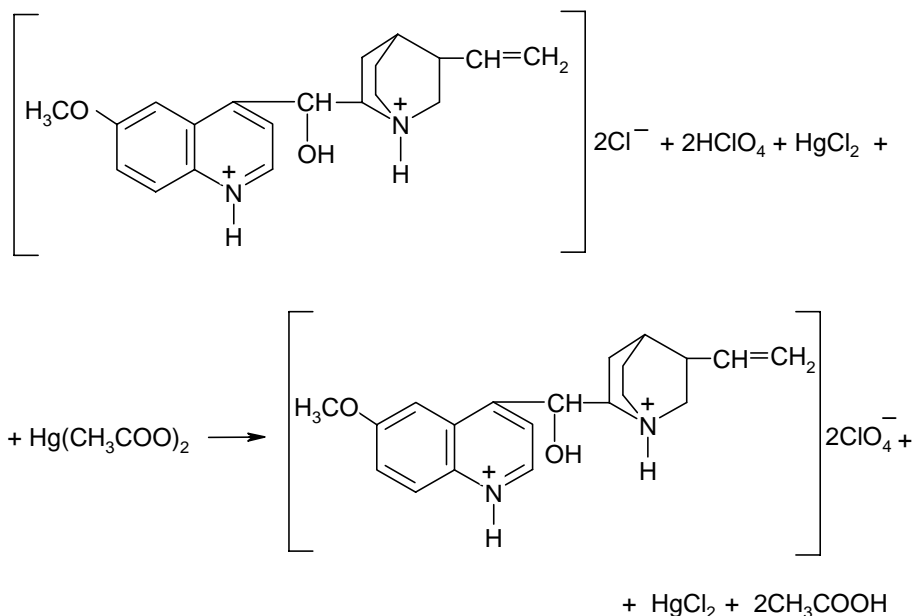
5. При взаємодії спиртового розчину солі, підкисленої кислотою сульфатною, зі спиртовим розчином йоду утворюються характерні (у вигляді листочків) блискучі зелені кристали герепатиту:  $((C_{20}H_{24}O_2N_2)_4 \cdot (H_2SO_4)_2 \cdot (HI)_2 \cdot I_4 \cdot 6H_2O)$ .

**Випробування на чистоту.** Специфічною домішкою в хініну гідрохлориді є барій – розчин, підкислений кислотою хлористоводневою, не повинен мутніти впродовж 2 годин після додавання розчину кислоти сульфатної розведеної.

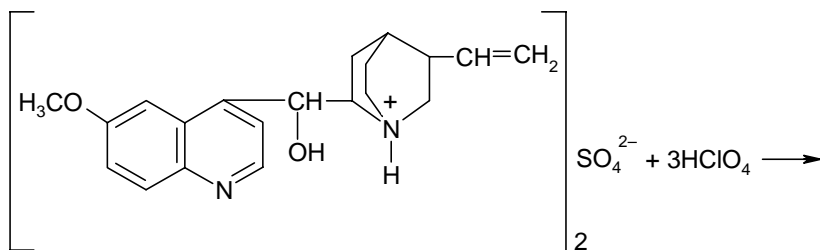
**Кількісне визначення солей хініну.** 1. Хініну гідрохлорид згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом алкаліметрії у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично. У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування,  $s = 1$ :



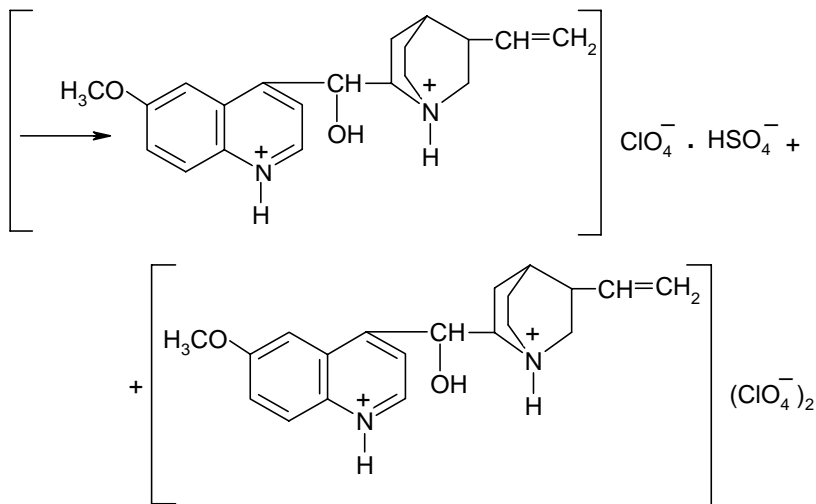
Хініну дигідрохлорид визначають методом ацидиметрії у неводно-му середовищі (суміш кислоти оцтової льодяної та оцтового ангідриду) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1/2$ :



Хініну сульфат згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш хлороформу та оцтового ангідриду) потенціометрично,  $s = 1/3$ :







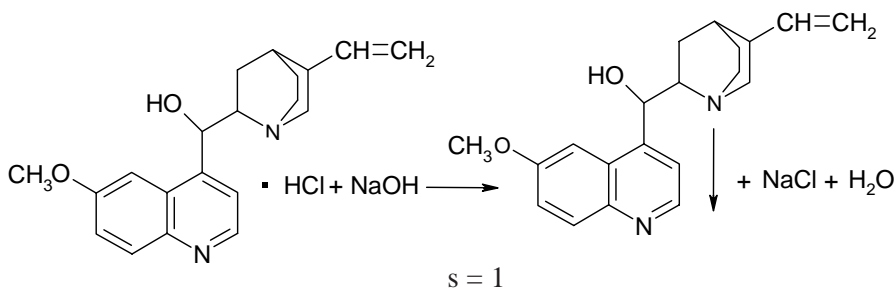
2. Гравіметричний метод, який ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні її хлороформом і зважуванні залишка, отриманого після відгонки хлороформу.

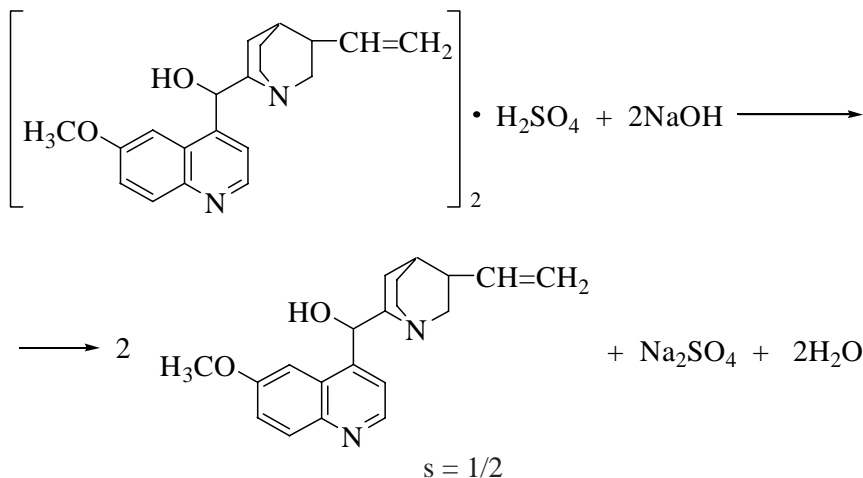
Відсотковий вміст солі хініну у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$\% = \frac{m_{\text{в.ф.}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \%_{\text{вол.}})},$$

де  $F$  – гравіметричний фактор (відношення молекулярної маси відповідної солі до молекулярної маси основи хініну).

2. Солі хініну в лікарських формах визначають алкаліметрично у нейтралізованій за фенолфталеїном суміші хлороформу і спирту:





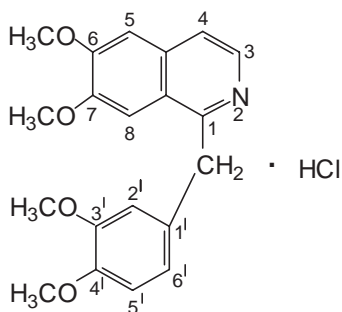
**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Протималарійні засіби. Стимулюють мускулатуру матки (хініну сульфат і хініну гідрохлорид).

## Алкалоїди – похідні бензилізохіноліну

Серед алкалоїдів цієї групи слід відзначити папаверину гідрохлорид, який широко застосовується в медичній практиці.

### Папаверину гідрохлорид (Papaverini hydrochloridum) (ДФУ)



1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиізохіноліну гідрохлорид

Уперше папаверин було виділено з опію.

**Властивості.** Кристалічний порошок або кристали білого чи майже білого кольору. Помірно розчинний у воді, мало розчинний у 96 %-ному спирті.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: УФ-спектроскопія.

2. За температурою плавлення основи папаверину після осадження розчином амоніаку.

3. Після нагрівання субстанції з оцтовим ангідридом та кислотою сульфатною розчин забарвлюється у жовтий колір із зеленою флуоресценцією.

4. Субстанція дає реакції на **хлориди**.

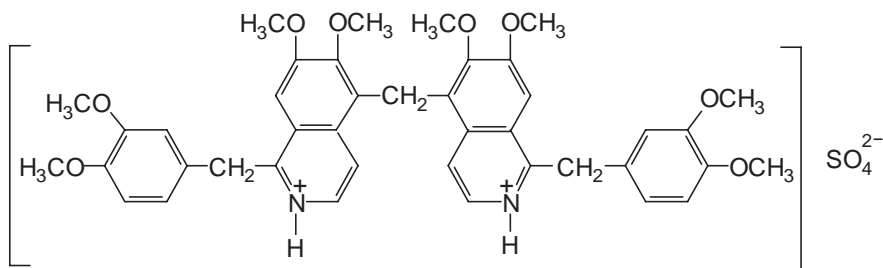
5. Нефармакопейні реакції:

а) з кислотою нітратною концентрованою утворюється жовте забарвлення, що переходить в оранжеве при нагріванні (реакцію проводять у фарфоровій чашці);

б) при нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою субстанція забарвлюється у фіолетовий колір;

в) з реактивом **Маркі** спочатку утворюється червоне забарвлення, потім жовте і яскраво-оранжеве. Під дією бромної води та амоніаку з'являється фіолетовий осад, який розчиняється в спирті і дає фіолетово-червоне забарвлення.

У ході реакції утворюється метиленбіспапаверину сульфат, який потім окиснюється:



Цю реакцію можна використовувати для кількісного визначення папаверину гідрохлориду методом фотоколориметрії.

### Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування,  $s = 1$  (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (див. хініну гідрохлорид).

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

3. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі без використання хлороформу, бо папаверин – дуже слабка основа,  $s = 1$ .

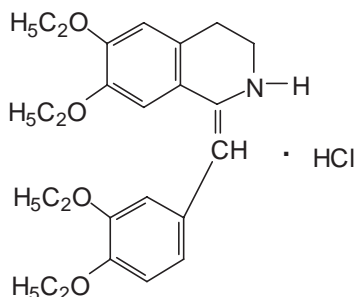
4. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Спазмолітичний засіб.

Близьким за структурою і фармакологічною дією до папаверину гідрохлориду є дротаверину гідрохлорид.

### Дротаверину гідрохлорид (Drotaverini hydrochloride\*) НО-ШПА (Nospanum)

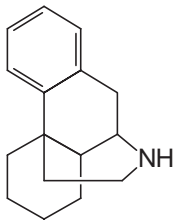


1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну  
гідрохлорид

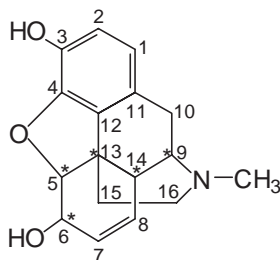
### Алкалоїди – похідні фенантренизохіноліну

Містяться в опії – висушеному молочному соку, що виділяється з надрізів головок снодійного маку. Суміш гідрохлоридів алкалоїдів опію застосовується під назвою *Отторопит*.

Основний алкалоїд опію – морфін (від 3 до 20 %) – є похідним морфіану:



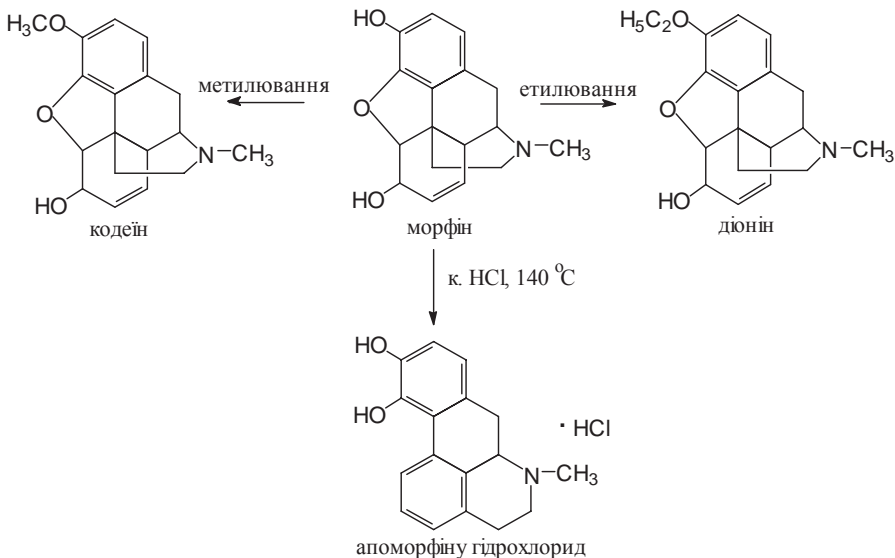
морфіан



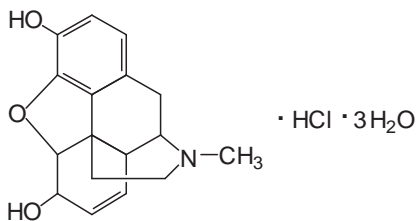
морфін: 3,6-дигідрокси-*N*-метил-4,5-епоксиморфінен-7

У молекулі морфіну 5 асиметричних атомів карбону.

Висока реакційна здатність оксигруп, кисневого містка, ненасиченого зв'язку в молекулі морфіну дозволяє отримати велику кількість його напівсинтетичних похідних:



## Морфіну гідрохлорид (Morphini hydrochloridum)

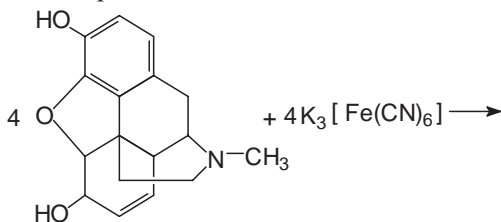


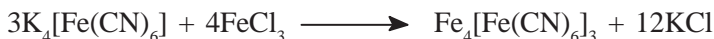
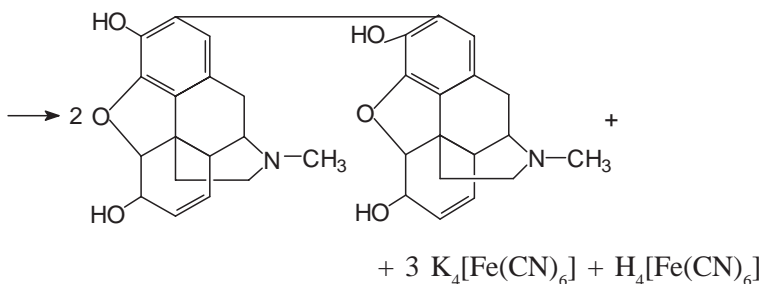
4,5 $\alpha$ -Епокси-3-гідрокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6 $\alpha$ -олу  
гідрозлорид

**Властивості.** Білі голчаті кристали або білий кристалічний порошок, що трохи жовтіє при зберіганні. Повільно розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі та ефірі.

### Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. З реактивом Фреде – фіолетове забарвлення, що переходить у синє, при стоянні – в зелене.
3. При додаванні до розчину субстанції амоніаку виділяється білий кристалічний осад, що розчиняється в розчині натрію гідроксиду (внаслідок утворення натрієвої солі по фенольному гідроксилу).
4. З реактивом Маркі – пурпурове забарвлення, що швидко переходить у синьо-фіолетове (відмінність від кодеїну).
5. Питоме обертання від  $-97^\circ$  до  $-99^\circ$  (2 % водний розчин).
6. З розчином феруму (III) хлориду – синє забарвлення (реакція на фенольний гідроксил).
7. З солями діазонію утворює азобарвник.
8. Реакція окиснення калію гексаціанофератом (III) у кислому середовищі з утворенням оксидиморфіну. При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину феруму (III) хлориду утворюється “берлінська блакить” (синє забарвлення):





9. При взаємодії з кислотами сульфатною або хлористоводневою концентрованими утворюється апоморфін, який від додавання кислоти нітратної концентрованої набуває інтенсивно-червоного забарвлення.

#### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

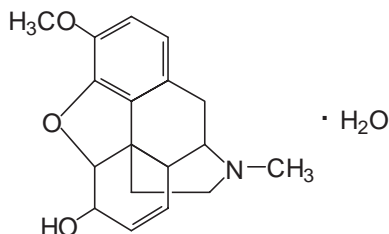
2. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закритих банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Анальгетичний (наркотичний) засіб.

Пролонгованим препаратом морфіну є морфілонг – 0,5 %-ний розчин морфіну гідрохлориду в 30 %-ному водному розчині полівінілпіролідону.

#### Кодеїн (Codeinum) (ДФУ)



4,5α-Епокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6α-ол

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, розчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється синє забарвлення, яке переходить у червоне при додаванні однієї краплі кислоти нітратної розведеної.

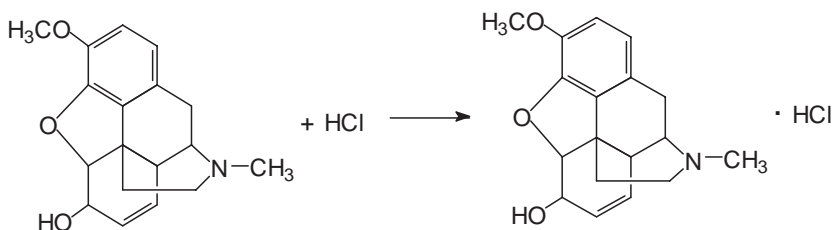
3. Нефармакопейні реакції: а) з реактивом Маркі – синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні;

б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення.

**Кількісне визначення:**

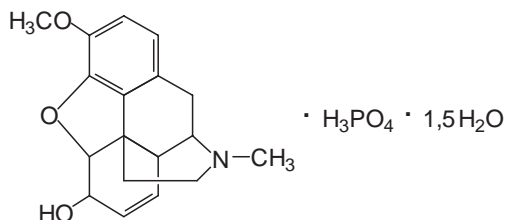
1. Ацидиметрія в неводному середовищі (ДФУ). Наважку субстанції розчиняють в суміші кислоти оцтової безводної та діоксану, титрують розчином кислоти хлорної, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ .

2. Кодеїн як досить сильну основу можна визначати ацидиметрично у водно-спиртовому середовищі, індикатор – метиловий червоний,  $s = 1$ :



**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Кодеїну фосфат (Codeini phosphas)**





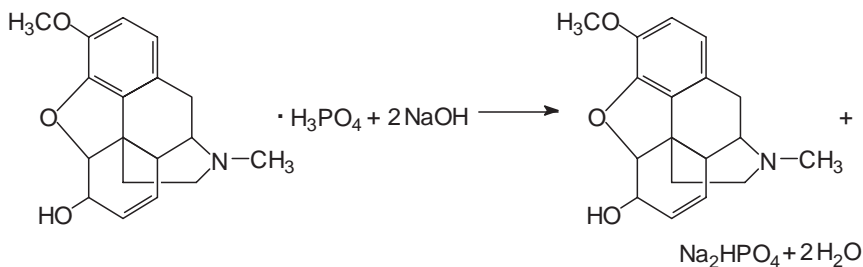
**Властивості.** Білий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивітрюється. Легкорозчинний у воді, мало розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі та хлороформі.

**Ідентифікація:**

1. Субстанція дає ті ж реакції, що і **кодеїн**.
2. Кодеїну фосфат ідентифікують також:
  - а) за реакцією на **фосфати** з розчином аргентуму нітрату по випадінню жовтого осаду;
  - б) за температурою плавлення основи кодеїну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду (154–157 °С).

**Кількісне визначення.**

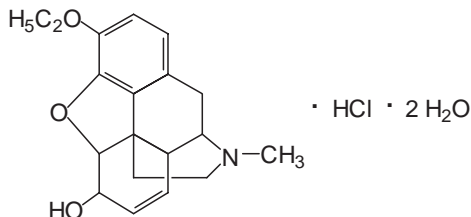
1. Ацидиметрія в неводному середовищі,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія в присутності спирто-хлороформної суміші, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1/2$ :



**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Анальгезуючі (наркотичні) і протикашльові засоби.

**Етилморфіну гідрохлорид**  
**(Aethylmorphini hydrochloridum) (ДФУ)**  
**Діонін (Dioninum)**

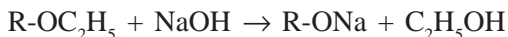


(5R,6S)-4,5-Епокси-3-етокси-N-метилморфін-7-ен-6-олу гідрохлорид

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія.
2. За температурою плавлення основи етилморфіну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду.
3. При нагріванні субстанції з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється блакитне забарвлення, що переходить у червоне після від додавання кислоти нітратної концентрованої.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Нефармакопейні реакції.
  - а) йодоформна проба. При нагріванні до кипіння суміші субстанції, кристалічного йоду та розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу:



- б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення;
- в) УФ-спектрофотометрія.

**Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, кінець титрування визначають потенціометрично,  $s = 1$ .
2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі з додаванням хлороформу,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб. Для лікування очей як протизапальний засіб.

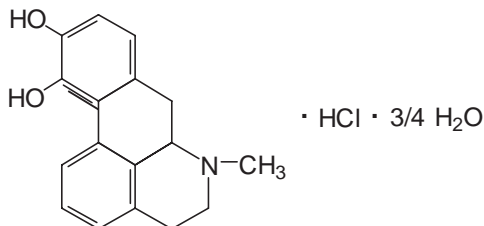
---

## Лікарські засоби – похідні апорфіну

Похідні апорфіну зустрічаються у природній сировині (глауцин у траві мачка жовтого) і можуть бути отримані синтетично з алкалоїдів, похідних фенантренизохіноліну.

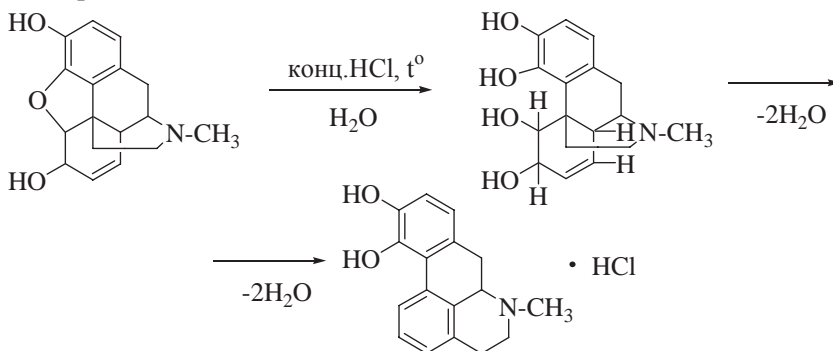
У медичній практиці застосовують апоморфіну гідрохлорид і глауцину гідрохлорид.

## Апоморфіну гідрохлорид (Aпомorphini hydrochloridum)



(6aR)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагідро-4Н-добензо[de, d]хінолін-10,11-діолу гідрохлорид

**Добування.** Нагріванням морфіну з кислотою хлористоводневою концентрованою:



**Властивості.** Білий, трохи сіруватий або жовтуватий кристалічний порошок без запаху. Під дією світла і повітря зеленіє. Важкорозчинний у воді і спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі. Дуже легко окиснюється.

### Ідентифікація:

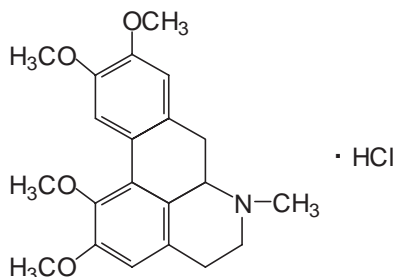
1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При додаванні кислоти нітратної концентрованої з'являється криваво-червоне забарвлення.
3. При взаємодії з розчином йоду в присутності натрію гідрокарбонату та ефіру – ефірний шар забарвлюється в червоно-фіолетовий колір, а водний – стає зеленим.
4. Питоме обертання від  $-46^{\circ}$  до  $-52^{\circ}$  (1,5 % розчин в 0,02 M розчині кислоти хлористоводневої).

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Блювотний і відхаркувальний засіб.

### Глауцину гідрохлорид (*Glaucini hydrochloridum*)



4,5,7,8-Тетраметоксиапоморфіну гідрохлорид

Алкалоїд із трави мачка жовтого.

**Властивості.** Білий або світло-кремовий дрібнокристалічний порошок. Розчинний у воді, важко розчинний у спирті.

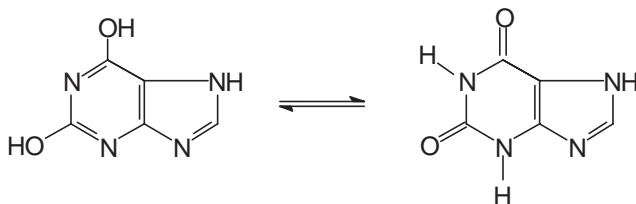
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Протикашльовий засіб; на відміну від кодеїну не пригнічує дихання, не викликає звикання і пристрасті, проявляє помірну гіпотензивну дію.

---

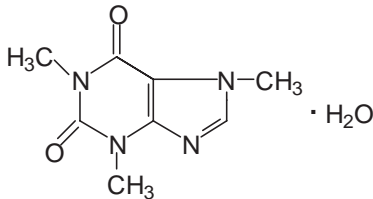
## Алкалоїди – похідні пурину

Пуринові алкалоїди є похідними ксантину – 2,6-дигідроксипурину, який може існувати у вигляді лактамної чи лактимної форм:

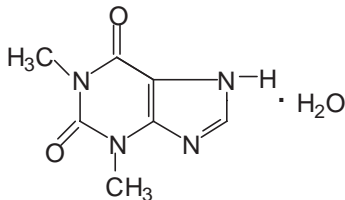


У медичній практиці застосовують кофеїн, теофілін і теобромін, а також подвійні солі – кофеїн-бензоат натрію та еуфілін, які відрізняються кращою розчинністю у воді, ніж відповідні алкалоїди.

### Кофеїн (Coffeinum) (ДФУ)



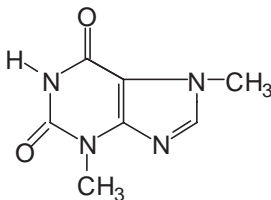
### Теофілін (Theophyllinum)



1,3,7-Триметил-3,7-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон  
або: 1,3,7-Триметилксантин

1,3-Диметилксантин

### Теобромін (Theobrominum)



3,7-Диметилксантин

Природні джерела цих алкалоїдів – листя чаю, боби какао, зерна кофе. Зараз їх добувають синтетичним шляхом із сечової кислоти.

**Властивості.** Кофеїн – кристалічний порошок або шовковисті кристали білого кольору; легко сублимуються. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді, мало розчинний в етанолі та ефірі. Розчиняється у концентрованих розчинах лужних бензоатів або саліцилатів (ДФУ).

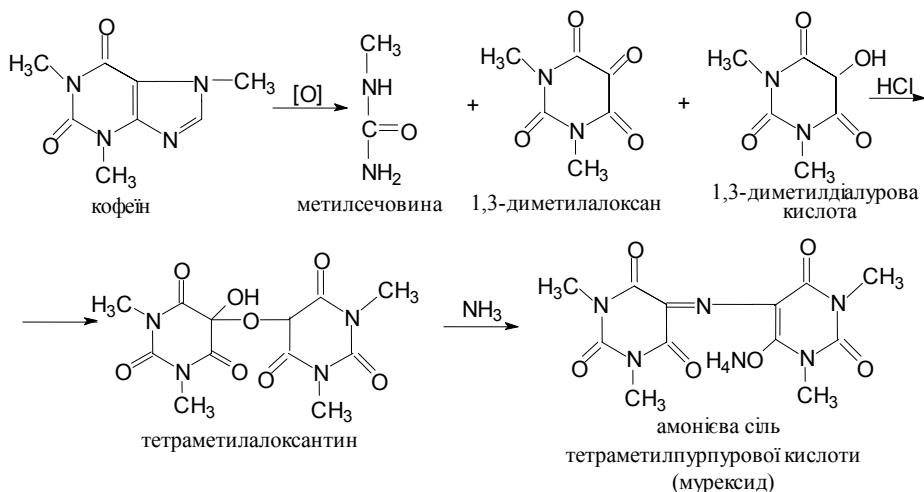
Теобромін – білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді, спирті, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гарячій воді, легкорозчинний у розведених кислотах і лугах.

Теофілін – білий кристалічний порошок. Малорозчинний у воді, спирті і хлороформі, легкорозчинний у гарячій воді, розчинний у розведених кислотах і лугах.

Кофеїн – дуже слабка основа, утворює з кислотами нестійкі солі за рахунок нітрогену в положенні 9.

Теобромін і теофілін – амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атома гідрогену при нітрогені в положенні 1 або 7).

**Ідентифікація:** Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником ( $H_2O_2$ ,  $Br_2$ , конц.  $HNO_3$  або інш.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишка 1–2 краплями розчину амоніаку з'являється пурпуро-червоне забарвлення:

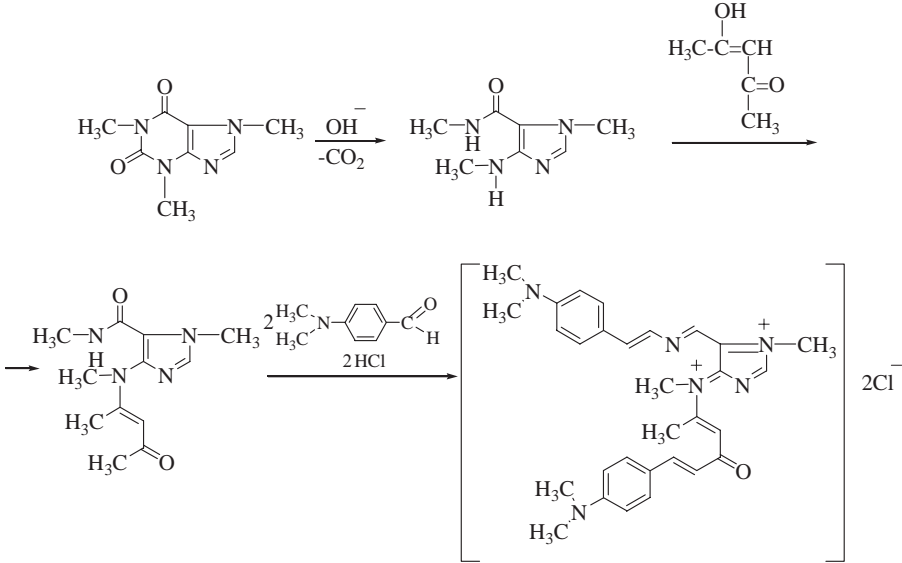


## Специфічні методи ідентифікації:

### Кофеїн:

1. Температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Реакція з розчином калію йодиду йодованим у присутності кислоти хлористоводневої розведеної – утворюється коричневий осад, який розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним.

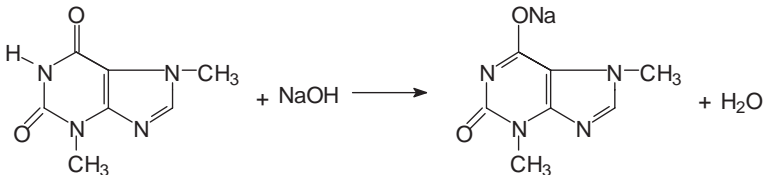
3. Реакція з ацетилацетоном і диметиламінобензальдегідом. Розчин субстанції у суміші ацетилацетону і розчину натрію гідроксиду розведеного нагрівають на водяному огрівнику, охолоджують, додають розчин диметиламінобензальдегіду і ще раз нагрівають. Охолоджують і додають воду – з'являється інтенсивне синє забарвлення:

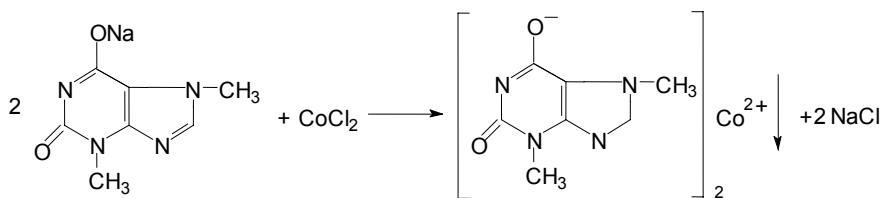


4. Нефармакопейна реакція – з розчином таніну утворюється білий осад, розчинний у надлишку реактиву.

### Теобромін:

1. Реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії натрію гідроксиду з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином кобальту (II) хлориду – з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірувато-блакитного кольору:





2. Реакція натрієвої солі теоброміну з розчином аргентуму нітрату – утворюється густа желатиноподібна маса (аргентумова сіль), яка розріджується при нагріванні до 80° С і знову застигає при охолодженні.

### Теофілін:

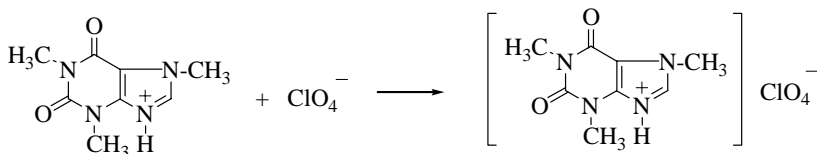
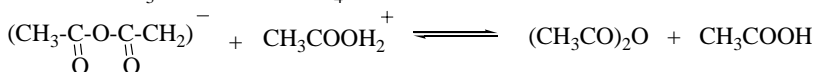
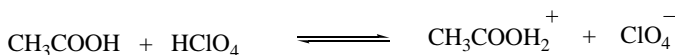
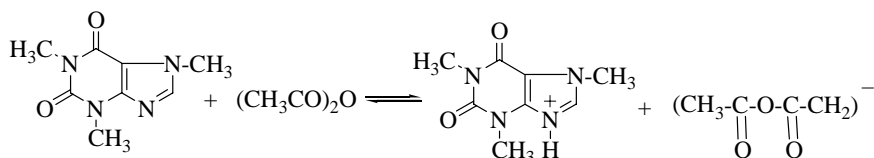
1. Реакція натрієвої солі теофіліну з розчином кобальту (II) хлориду – утворюється білий з рожевим відтінком осад кобальтової солі.

2. З лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти.

### Кількісне визначення

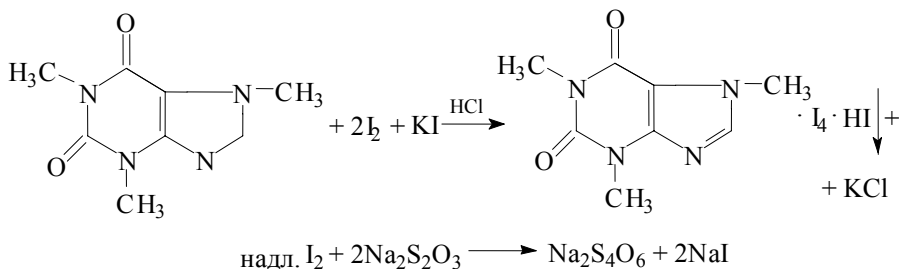
#### Кофеїн:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної, оцтового ангідриду та толуолу, пряме титрування потенціометрично,  $s = 1$  (ДФУ):

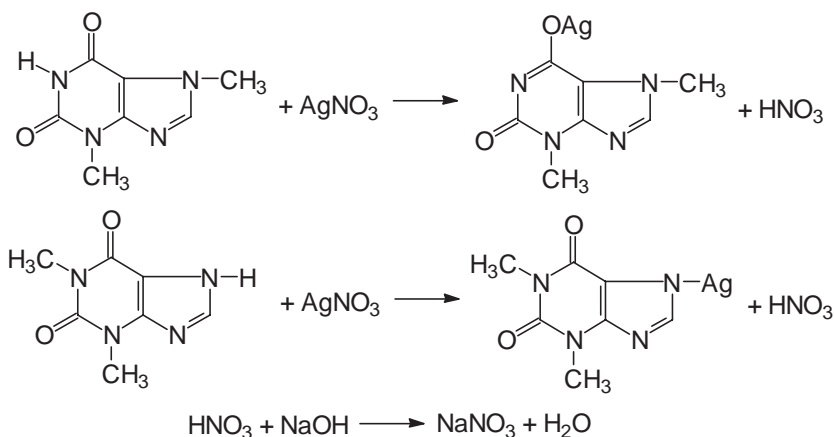




2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1/2$ :



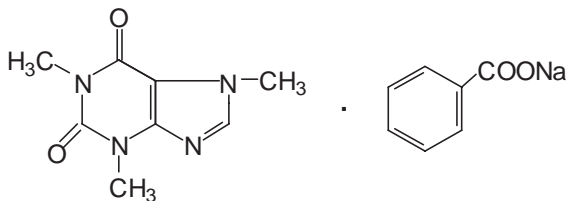
Теобромін і теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні солей аргентуму із виділенням еквівалентних кількостей кислоти нітратної, котру відтитровують розчином натрію гідроксиду, індикатор – феноловий червоний,  $s = 1$ :



**Зберігання.** Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберігають у закупореній тарі. Теофілін оберігають від дії світла.

**Застосування.** Кофеїн застосовують як стимулятор центральної нервової системи, кардіотонічний засіб, при спазмах судин; теобромін і теофілін – спазмолітичні (судино-, бронхорозширювальні) та діуретичні засоби.

## Кофеїн-бензоат натрію (Coffeinum-natrii benzoas)



**Добування.** Добувають змішуванням і випарюванням досуха водних розчинів, що містять розраховані кількості кофеїну і натрію бензоату.

**Властивості.** Білий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді, важко розчинний у спирті.

### Ідентифікація:

#### 1. Кофеїн:

а) за температурою плавлення (234–237 °С) після екстрагування хлороформом з лужного розчину;

б) мурекидною пробою;

в) реакцією з розчином таніну;

г) реакцією з розчином йоду;

#### 2. Натрію бензоат:

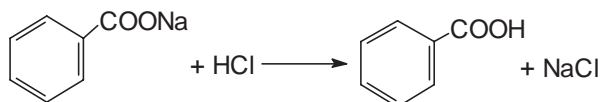
а) за реакцією з розчином феруму (III) хлориду – осад рожево-жовтого кольору (див. натрію бензоат);

б) за забарвленням полум'я у жовтий колір (катіон натрію).

### Кількісне визначення:

1. Вміст кофеїну визначають йодометрично (див. кофеїн). У перерахунку на суху речовину його має бути не менше 38,0 % і не більше 40,0 %.

2. Натрію бензоат визначають ацидиметрично в присутності змішаного індикатора (розчин метилового оранжевого і метиленового синього у співвідношенні 1:1) та ефіру (для екстрагування кислоти бензойної, що виділяється в процесі титрування),  $s = 1$ :



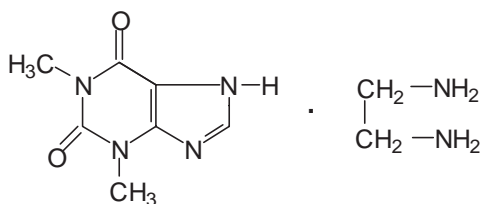
Натрію бензоату в перерахунку на суху речовину має бути не менше 58,0 % і не більше 62,0 %.

У лікарських формах кофеїн-бензоат натрію найчастіше визначають ацидиметрично за натрію бензоатом. Титр кофеїн-бензоату натрію розраховують, виходячи з вмісту натрію бензоату в лікарській речовині.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Стимулятор центральної нервової системи і кардіотонічний засіб. Завдяки розчинності у воді використовується, зокрема, у вигляді ін'єкційних розчинів.

### Еуфілін (Euphyllinum) Aminophilline\*



Теофілін з 1,2-етилендіаміном

**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким аміачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді; водні розчини мають лужну реакцію.

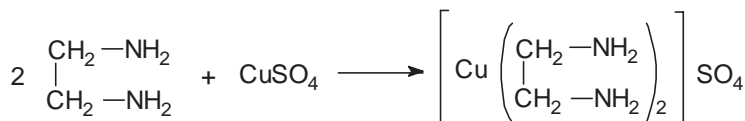
#### Ідентифікація:

1. Теофілін ідентифікують:

а) мурексидною пробою;

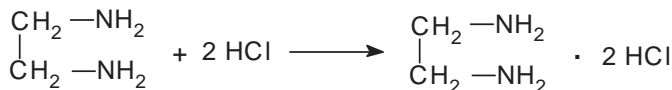
б) за температурою плавлення теофіліну (269–274 °С) після підкислення кислотою хлористоводневою до рН 4–5.

2. Етилендіамін з розчином купруму (II) сульфату утворює яскраво-фіолетове забарвлення:



### Кількісне визначення:

1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор – метиловий оранжевий,  $s = 1/2$ :



Етилендіаміну в еуфіліні має бути 14–18 % або в еуфіліні для ін'єкцій – 18–22 %.

2. Теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при 125–130 °С до зникнення запаху амінів,  $s = 1$ .

Вміст безводного теофіліну в еуфіліні має бути 80,0–85,0 %, в еуфіліні для ін'єкцій – 75–82 %.

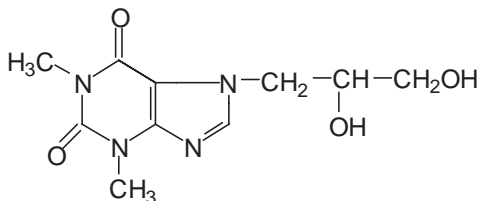
У лікарських формах еуфілін найчастіше визначають по етилендіаміну з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

**Зберігання.** Враховуючи здатність поглинати вуглекислий газ, зберігають у закупореній заповненій доверху тарі, оберігаючи від дії світла і вологи.

**Застосування.** Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньом'язово (12 і 24 %-ні розчини) і внутрішньосудинно (2,4 %-ний розчин).

Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини – дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

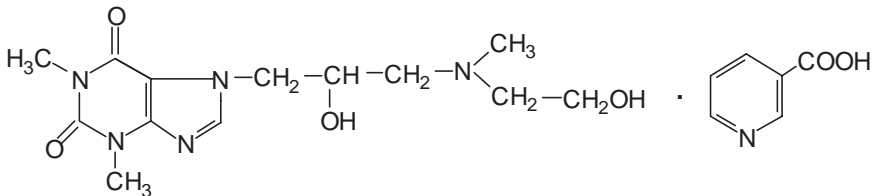
### Дипрофілін (Diprophyllinum)



7-(2',3'-Дигідроксипропіл)-теофілін

**Застосування.** Менш токсичний, ніж теофілін. Використовують при спазмах коронарних судин, серцевій і бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі.

**Ксантинолу нікотинат (Xantinioli nicotinas)  
Компламін, Теонікол**



7-[2'-гідрокси-3'-(N-метил-β-гідроксиетиламіно)-пропіл]-теофіліну  
нікотинат

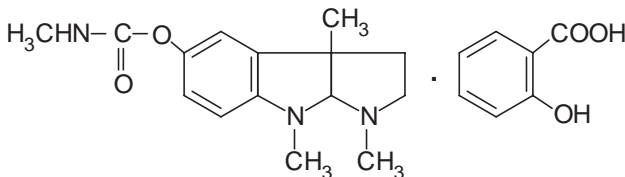
**Застосування.** Засіб для поліпшення периферичного і церебрального кровообігу.

**Алкалоїди – похідні індолу**

Основними представниками індольних алкалоїдів є:

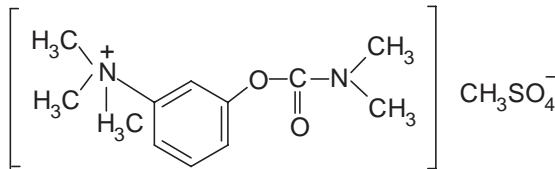
- 1) алкалоїди калабарських бобів – фізостигмін;
- 2) алкалоїди блювотного горіха – стрихнін;
- 3) алкалоїди раувольфії – резерпін;
- 4) алкалоїди маткових ріжків – ергоалкалоїди.

**Фізостигміну саліцилат (Physostigmini salicylas)  
Eserini salicylas\***



Синтетичним замінником є прозерин.

**Прозерин (Proserinum)**  
**Neostigmine methylsulfate\***



**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, оберігаючи від дії світла.

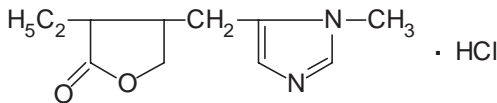
**Застосування.** Антихолінестеразний, міотичний засіб – при глаукомі. Прозерин використовують також при міастенії, порушеннях руху, невритах.

---

## Алкалоїди – похідні імідазолу

Алкалоїди – похідні імідазолу містяться в деяких видах рослин роду *Pilocarpus*. У медичній практиці застосовують виділений з рослини *Pilocarpus jaborandi* або синтетичний пілокарпіну гідрохлорид.

### Пілокарпіну гідрохлорид (*Pilocarpini hydrochloridum*)



$\alpha$ -Етил- $\beta$ -(1-метилімідазоліл-5-метил)- $\gamma$ -бутиролактону гідрохлорид

Активність має природний правообертальний цис-ізомер.

**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі.

#### Ідентифікація:

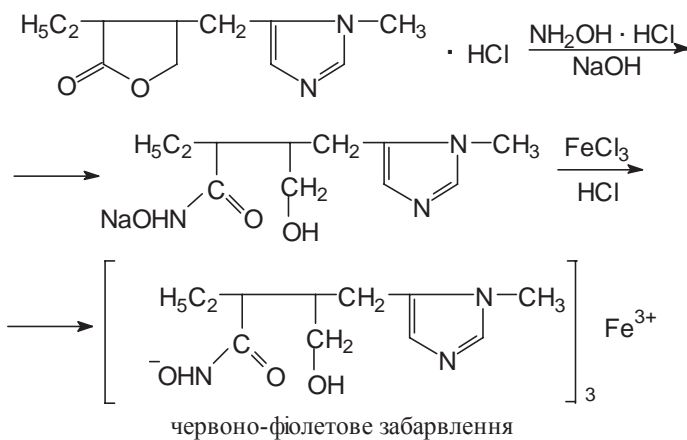
1. Субстанція дає реакції на хлориди.

2. Реакція утворення надхромових кислот (суміш гідрогену пероксиду, кислоти сульфатної концентрованої та калію дихромату), які в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють хлороформний шар у синьо-фіолетовий колір. За відсутності пілокарпіну забарвлений продукт хлороформом не екстрагується.

3. Питоме обертання від  $+88,5^\circ$  до  $+91,0^\circ$  (2 % водний розчин).

4. Реакція Легалья на лактонне кільце. З натрію нітропрусидом в лужному середовищі – вишневе забарвлення, яке не зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої. Цю реакцію можна застосовувати для фотоколориметричного визначення пілокарпіну в 1 %-них водних розчинах.

5. Гідроксамова проба (бутиролактон):



### Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

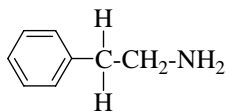
2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

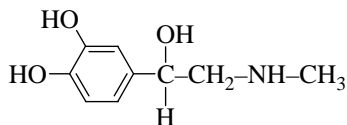
**Застосування.** Холінолітичний (міотичний) засіб. Призначають у вигляді очних крапель або мазі для лікування глаукоми.

## Алкалоїди, що містять екзоциклічний нітроген

Серед біологічно активних сполук цієї групи в медичній практиці найбільше застосування знайшла похідна β-фенілетиламіну – ефедрин, близький за своєю структурою до гормонів адреналіну і норадреналіну.

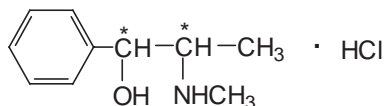


β-фенілетиламін



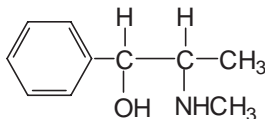
адреналін

### Ефедрину гідрохлорид (*Ephedrini hydrochloridum*)

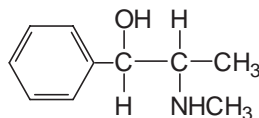


(-)-1-Феніл-2-метиамінопропанолу-1 гідрохлорид

**Добування.** Ефедрин та його ізомер псевдоефедрин знаходяться в різноманітних видах ефедри. Зараз добувають синтетично. Природний алкалоїд є лівообертальним *еритро*-ізомером ефедрину.



ефедрин  
(*еритро*-ізомер)



псевдоефедрин  
(*трео*-ізомер)

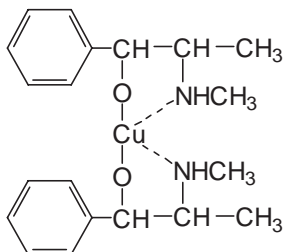
**Властивості.** Безбарвні голчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Основа ефедрину розчинна у воді, тому під дією лугів на розчин його солі осад не випадає. Цим ефедрину гідрохлорид відрізняється від багатьох інших солей алкалоїдів.



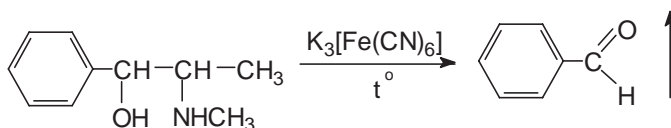
## Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При додаванні до розчину субстанції розчину купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду утворюється комплексна сполука синього кольору:



При збовтуванні цього розчину з ефіром ефірний шар забарвлюється у фіолетово-червоний колір, а водний – зберігає синє забарвлення.

3. При нагріванні з кристаликом калію фериціаніду з'являється запах бензальдегиду (гіркою мигдалю):



4. Питоме обертання: від -33° до -36° (5 % водний розчин).

### Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $s = 1$ .

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $s = 1$ .

3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Симпатоміметичний (судинозвужуючий, бронхорозширюючий) засіб.

## Лікарські речовини з групи вуглеводів і глікозидів

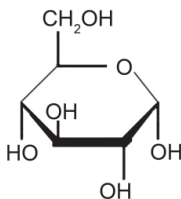
### Лікарські речовини з групи вуглеводів

Вуглеводи (гліциди) – група органічних сполук, що складаються з карбону, гідрогену та кисню. Більшість вуглеводів відповідають загальній формулі  $C_m(H_2O)_n$ . За хімічними властивостями вуглеводи – полігидроксильні сполуки, що містять або утворюють в результаті таутомерних перетворень чи після гідролізу альдегідну або кетогрупу.

#### **Вуглеводи класифікують:**

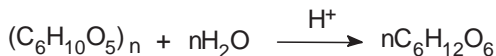
- 1) за кількістю атомів карбону в молекулі – тетрози, пентози, гексози, гептози і т.п.;
- 2) за основною функціональною групою – альдози і кетози;
- 3) за характером утвореного циклу (для циклічних структур) – фуранози і піранози;
- 4) за кількістю моносахаридних одиниць у молекулі – прості вуглеводи (моносахариди, монози), олігосахариди (від 2 до 10 моносахаридів) і полісахариди (понад 10 моносахаридів).

#### **Глюкоза безводна (Glucosum anhydricum) (ДФУ) Glucosae anhydrous\***



D-(+)-Глюкопіраноза

**Добування.** Для медичних цілей глюкозу добувають гідролізом картопляного або кукурудзяного крохмалю в присутності мінеральних кислот.



Очищують глюкозу перекристалізацією з водних або водно-спиртових розчинів, причому, якщо кристалізацію вести при температурі понад

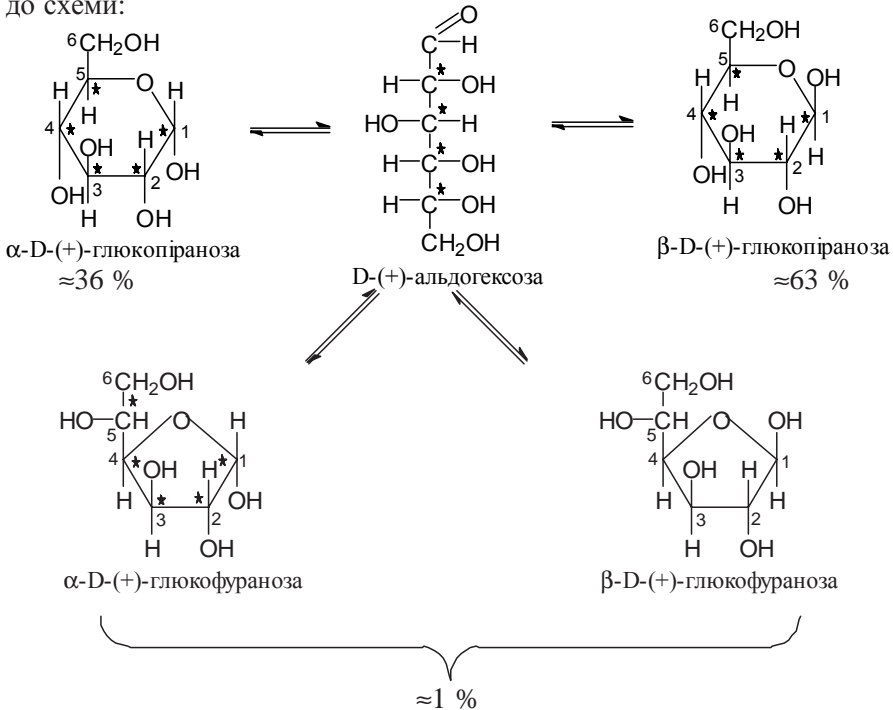
30 °С – отримують безводну глюкозу, а при температурі нижчій від 30 °С – кристалогідрат, що містить одну молекулу води:  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ .

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору, солодкий на смак. Легкорозчинний у воді, помірно розчинний у 96 %-ному спирті.

**Ідентифікація:** 1. Оскільки глюкоза є оптично активною речовиною, для її ідентифікації та випробування на чистоту фармакопея рекомендує визначати питоме обертання (від  $+52,5^\circ$  до  $+53,3^\circ$  у перерахунку на суху речовину). Визначення проводять для 10 %-ного водного розчину в присутності розчину амоніаку.

Для глюкози характерним є **явище мутаротації** – зміна з **плином часу кута обертання свіжоприготовлених розчинів вуглеводів**. Явище мутаротації пояснюється так: глюкоза може існувати в декількох таутомерних формах. Кристалічна глюкоза, отримана перекристалізацією з водно-спиртових розчинів, на 100 %  $\alpha$ -D-(+)-глюкопіраноза.

При розчиненні у воді утворюються таутомерні форми відповідно до схеми:

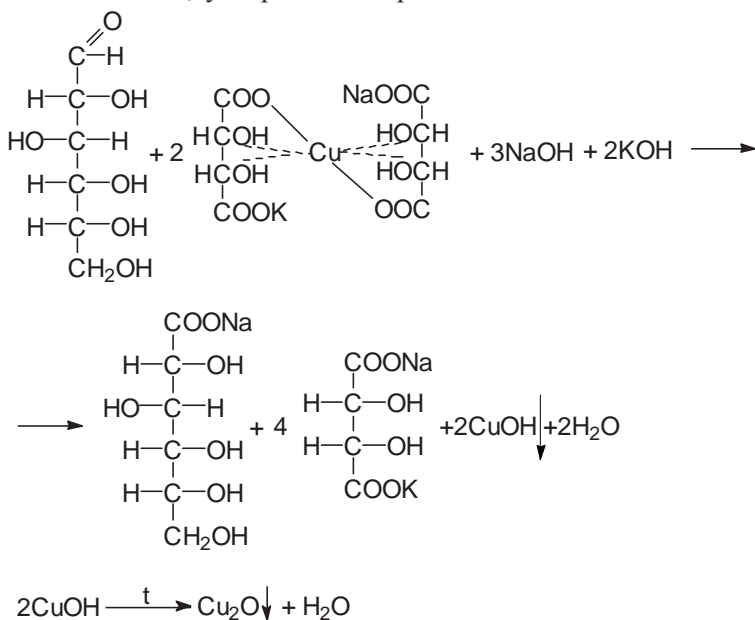


$\alpha$ -D-(+)-глюкопіраноза має питоме обертання близько  $+119^\circ$ ;  $\beta$ -D-(+)-глюкопіраноза – близько  $+19^\circ$ . В результаті взаємних перетворень утворюється рівноважна суміш різноманітних таутомерних форм D-глюкози, що містить  $\approx 63\%$   $\beta$ -D-(+)-глюкопіранози,  $\approx 36\%$   $\alpha$ -D-(+)-глюкопіранози і менше одного відсотка суми ациклічної форми і глюкофураноз. Питоме обертання цієї суміші становить  $+51,5 \dots +53^\circ$ . Для прискорення встановлення рівноваги як каталізатор до розчину глюкози додають декілька крапель розчину амоніаку.

Хіральний центр, що виникає в результаті внутрішньомолекулярного утворення напівацеталу або напівкеталу, називають аномерним, а  $\alpha$ - і  $\beta$ -форми – аномерами. В загальному випадку  $\alpha$ -формою монози називають циклічну форму, в якій напівацетальний гідроксил обернений у той самий бік, що й гідроксил у останнього асиметричного атома карбону;  $\beta$ -форма має гідроксил, орієнтований у бік, протилежний тому, в який направлено гідроксил у останнього асиметричного атома карбону.

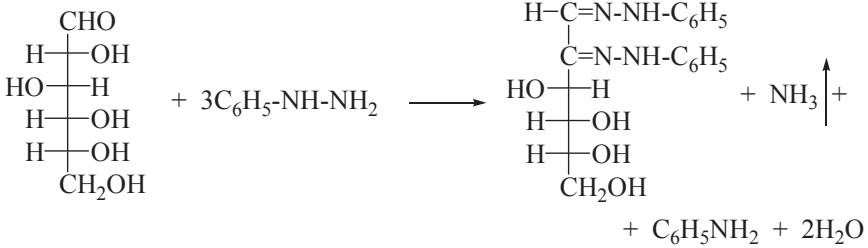
2. Тонкошарова хроматографія.

3. При нагріванні субстанції з розчином мідно-тартратного реактиву (реактив Фелінга) утворюється червоний осад:

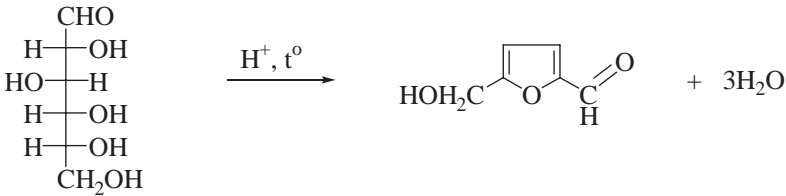


Окрім реактиву Фелінга, для окиснення глюкози може бути використаний амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція “срібного дзеркала”) та реактив **Несслера**.

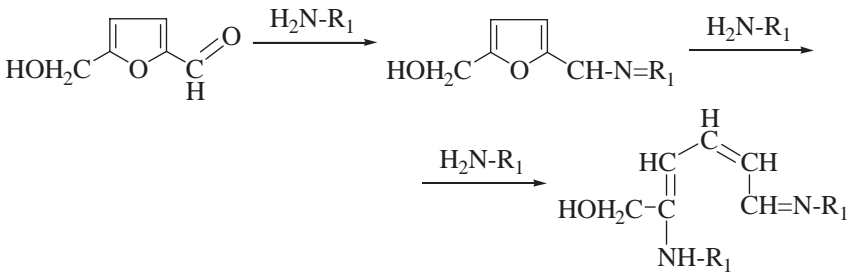
4. Нефармакопейні реакції: а) глюкоза з фенолгідразиним утворює осад фенолгідразону, який при нагріванні утворює озазон жовтого кольору з характерною температурою плавлення:



б) при взаємодії з мінеральними кислотами та кислотою шавлевою при нагріванні глюкоза утворює гідроксиметилфурфурол:



Гідроксиметилфурфурол – летка сполука, яка взаємодіє з аніліном або новокаїном, нанесеним на фільтрувальний папір, котрим накривають пробірку. Спочатку утворюється основа Шиффа світло-жовтого кольору, а потім фурановий цикл розкривається з утворенням поліметинового барвника, що має малиново-фіолетове забарвлення. Можливий механізм реакції:



У методиках експрес-аналізу лікарських форм для ідентифікації глюкози використовують також реакцію з тимолом і кислотою сульфатною концентрованою – з’являється темно-червоне забарвлення; або взаємодію з резорцином і кислотою хлористоводневою розведеною – при нагріванні до кипіння з’являється рожеве забарвлення.

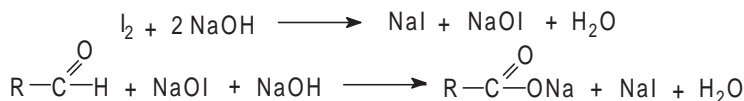
**Кількісне визначення.** ДФУ не передбачає визначення кількісного вмісту глюкози в субстанції.

1. Вміст глюкози в розчинах для ін’єкцій визначають методом рефрактометрії.

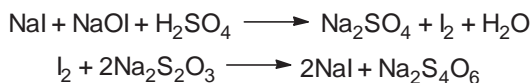
2. Поляриметрія.

3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ .

До субстанції додають надлишок титрованого розчину йоду і розчин натрію гідроксиду :



Через деякий час додають розчин кислоти сульфатної і надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом:

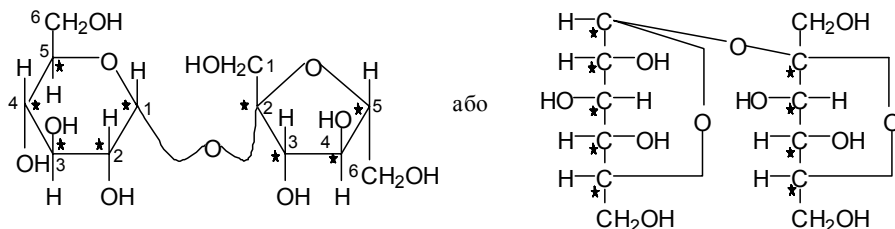


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** При захворюваннях серця, при лікуванні шоку, колапсу, як джерело легко засвоюваного організмом харчування, що поліпшує функції різноманітних органів.

### Сахароза (Saccharum)



2- $\alpha$ -D-глюкопіранозидо- $\beta$ -D-фруктофуранозид

Сахароза – тростинний або буряковий цукор.

**Властивості.** Біла кристалічна речовина без запаху, солодка на смак. Розчинна в 0,5 частинах води і в 60 частинах спирту, нерозчинна в ефірі та хлороформі.

Плавиться при температурі 184–185 °С, при подальшому нагріванні темніє й перетворюється в буру, гірку на смак масу (карамель).

Оскільки глікозидний зв'язок в молекулі сахарози утворюють напівацетальні гідроксили глюкози і фруктози, тобто напівацетальний гідроксил глюкози зв'язаний, сахароза є не відновлюючим і не мутаротуючим цукром.

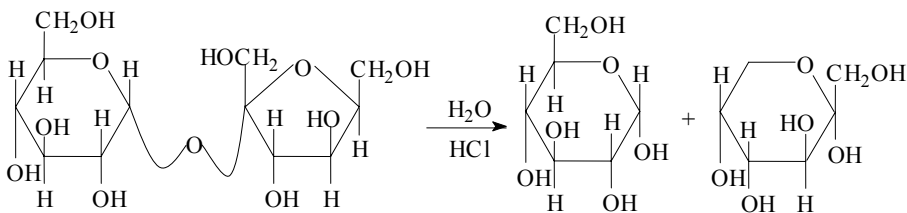
### Ідентифікація:

1. До розчину субстанції додають розчин купруму (II) сульфату і натрію гідроксиду – утворюється інтенсивне синє забарвлення (полігідроксисполуки), яке не змінюється при нагріванні (невідновний цукор). До гарячого розчину додають розчин кислоти хлористоводневої, нагрівають і додають надлишок розчину натрію гідроксиду – поступово випадає оранжевий осад (реакція на глюкозу, яка утворилась в результаті гідролізу).

2. Реакція з кобальту нітратом у лужному середовищі – з'являється характерне фіолетове забарвлення.

3. У лікарських формах сахарозу ідентифікують за реакцією з резорцином – при нагріванні в присутності кислоти хлористоводневої розведеної з'являється червоне забарвлення.

4. При нагріванні підкислених водних розчинів сахароза легко гідролізується з утворенням інвертного цукру:



Питоме обертання розчину сахарози до гідролізу становить:

$$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$$

В результаті гідролізу утворюється еквімолекулярна суміш цукрів, яка складається з глюкози  $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$  і фруктози  $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ .

Сумарне обертання буде від'ємним ( $\approx -20^\circ$ ). Таким чином, **явище зміни не тільки кута, але й знака обертання після гідролізу називають явищем інверсії.**

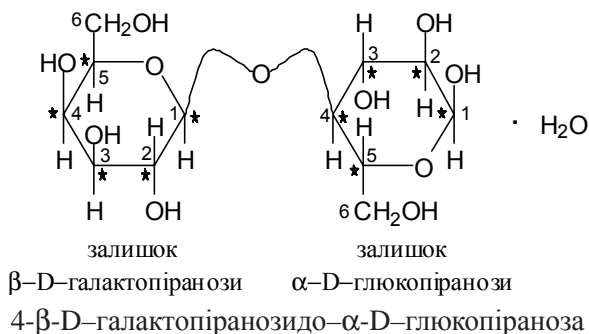
**Випробування на чистоту.** Додатку **інвертного цукру** визначають взаємодією з мідно-тартратним реактивом (Фелінга) – не повинен випадати жовтий або червоний осад.

**Кількісне визначення.** Проводять рефрактометричним, поляриметричним методом або після гідролізу в присутності кислоти хлористоводневої методом Бертрана за продуктами взаємодії з реактивом Фелінга.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Для приготування сиропів і як допоміжна речовина при виготовленні лікарських форм.

### Цукор молочний, лактоза (*Saccharum lactis*)



Сама назва цього цукру говорить про те, що він зустрічається в молочі ссавців; жіноче молоко містить 5–8 % лактози, коров'яче – 4–6 %.

**Добування.** У промисловому масштабі лактозу отримують як побічний продукт під час виробництва сиру.

**Властивості.** Білі кристали або білий кристалічний порошок, без запаху, зі слабким солодким смаком. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у спирті, нерозчинний в ефірі та хлороформі.

Кисневий місток, що зв'язує два залишки моносахаридів у молекулі лактози, з'єднує перший атом галактози з четвертим атомом карбону залишку глюкози.



Напівацетальний гідроксил глюкози у молекулі лактози, на відміну від молекули сахарози, залишається вільним, тому лактоза є **мутаротв-ючим і відновлюючим цукром**.

### **Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хромографія.

2. Водний розчин лактози при нагріванні з розчином амоніаку забарвлюється в червоний колір.

3. Розчин лактози відновлює **мідно-тарtratний реактив**.

4. Питоме обертання лактози становить від  $+54,4^\circ$  до  $+55,9^\circ$  (10 %-ний водний розчин у перерахунку на суху речовину). Вимірювання кута обертання проводять через 30 хв. після додавання до розчину лактози 2 крапель розчину амоніаку.

**Кількісне визначення** лактози проводять тими ж методами, що й глюкози.

**Зберігання.** У закупореній тарі.

**Застосування.** Лактоза відрізняється від решти цукрів відсутністю гігроскопічності й тому використовується для приготування порошків з речовинами, що легко гідролізуються. Її кристали мають насипну густину, близьку до густини більшості отруйних і сильнодіючих речовин, і тому лактоза широко використовується для виготовлення тритурацій. Входить молочний цукор і до складу сумішей для дитячого дієтичного харчування.

## **Лікарські речовини з групи глікозидів**

Глікозиди – це природні вуглеводовмісні речовини, в яких глікозильна частина молекули (циклічна форма цукрів) з'єднана з органічним радикалом, який не є цукром (аглікон або генін).

За природою цукрової частини глікозиди ділять на дві групи: піранозиди й фуранозиди. Розрізняють також  $\alpha$ - і  $\beta$ -глікозиди залежно від конфігурації вуглевода, з'єданого з агліконом. Цукрова частина молекули може містити один або декілька з'єднаних між собою цукрів.

Зв'язок цукрового залишку з геніном здійснюється або через оксиген (О-глікозиди), або через нітроген (N-глікозиди), або через сульфур (тіоглікозиди).

О-глікозиди за характером аглікону поділяють на:

- 1) фенологікозиди (глікозиди толокнянки – арбутин);
- 2) антрахінонглікозиди (глікозиди жостеру, ревеню, алое);
- 3) флавоноглікозиди (катехіни, **рутин**);
- 4) нітрогеновмісні (амигдалін);
- 5) глюкоалкалоїди (соласодин);
- 6) стероїдні глікозиди (серцеві глікозиди);
- 7) дубильні речовини (**танін**);
- 8) сапоніни.

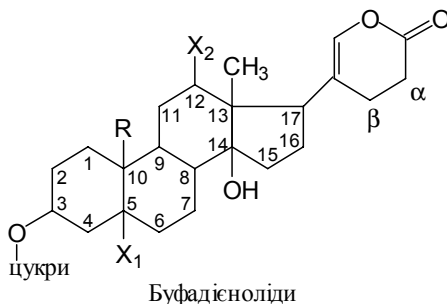
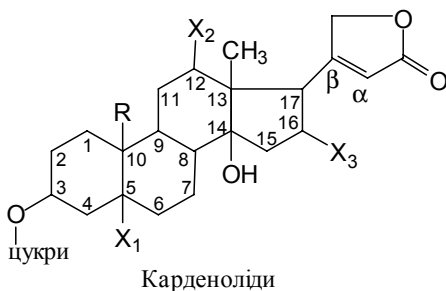
## Серцеві глікозиди

Серцеві глікозиди – біологічно активні речовини, що містяться в деяких видах рослин або виділеннях деяких видів жаб і здатні в малих дозах проявляти специфічну дію на серцевий м'яз.

Цукри, що входять до складу серцевих глікозидів, окрім глюкози і рамнози, є специфічними для цієї групи речовин. Це 6-дезоксигексози (L-рамноза), 2,6-дезоксигексози (D-дигітоксоза) або їх 3-О-метиллові етери (D-цимароза, L-олеандроза).

Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанпергідрофенантрону.

За хімічною будовою аглікони можна поділити на дві групи, що відрізняються структурою приєднаного в положенні 17 лактонного циклу. Серцеві глікозиди, що містять п'ятичленне лактонне кільце, прийнято називати карденолідами, а такі, що містять шестичленне лактонне кільце з двома подвійними зв'язками, – буфадієнолідами:



Специфічна дія глікозиду на серце зумовлена наявністю в молекулі аглікону лактонного циклу в положенні 17 і гідроксилу в положенні 14. На кардіотонічну дію великий вплив має замісник у положенні 10. Для більшості агліконів це метильна або альдегідна група.

### Радикали агліконів деяких карденолідів

Аглікони	Радикали			
	R	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>1</sub>
Дигітоксигенін	-CH <sub>3</sub>	-	-	-
Гітоксигенін	-CH <sub>3</sub>	-OH	-	-
Дітоксигенін	-CH <sub>3</sub>	-	-OH	-
Олеандригенін	-CH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>	-	-
Строфантинин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	-	-	-OH

**Ідентифікація:** Для ідентифікації серцевих глікозидів можуть бути використані загальні реакції.

Перша група кольорових реакцій дозволяє підтвердити наявність у молекулі **стероїдного циклу**. До них належать:

1. Реакція Лібермана – Бурхардта: невелику кількість речовини розчиняють у декількох краплях кислоти оцтової льодяної й змішують з сумішшю оцтового ангїдриду і кислоти сульфатної концентрованої. Повільно з'являється забарвлення, що переходить від рожевого до зеленого або синього. Цю реакцію дають глікозиди, які при обробці сильними кислотами здатні до дегідратації.

2. Реакція Розенхейма: до хлороформного розчину речовини додають 96 %-ну кислоту трихлороцтову – з'являється забарвлення, яке поступово змінюється від рожевого до лілового і синього. Ця реакція характерна для стероїдів, які містять дієнову групу або здатні утворювати її під впливом реактиву.

3. Стероїдний цикл у карденолідах виявляють також флуориметричним методом, використовуючи як реактив суміш кислот фосфорної і сульфатної з феруму (III) хлоридом; розчин феруму перхлорату в кислоті сульфатній і т. ін.

Друга група кольорових реакцій ґрунтується на виявленні **п'ятичленного лактонного циклу** в молекулі карденолідів. До їх числа належать:

1. Реакція Легаля – при взаємодії в лужному середовищі з натрію нітропрусидом з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

2. Реакція Раймонда – в лужному середовищі з *m*-динітробензолом з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

3. Реакція Бальета – з лужним розчином кислоти пікринової з'являється оранжево-червоне забарвлення. Для підтвердження шестичленного лактонного кільця в буфадієнолідах використовують розчин стибію (III) хлориду; при нагріванні з'являється лілове забарвлення.

Третя група реакцій полягає у виявленні **цукрового компонента**. З цією метою після кислотного гідролізу можуть бути використані притаманні цукрам реакції, що ґрунтуються на їх відновних властивостях (реакції з реактивом Фелінга, “срібного дзеркала” і т. ін.). Специфічними для 2-дезоксичукрів, що містяться в молекулах більшості серцевих глікозидів, є:

1. Реакція Келлера – Кіліані: розчин глікозиду в кислоті оцтовій льодяній, що містить феруму (III) хлорид, нашаровують на кислоту сульфатну концентровану. На межі двох шарів з'являється лілово-червоне або буре кільце, верхній шар забарвлюється в синій або синьо-зелений колір. Реакція відбувається тільки тоді, коли дезоксицукор знаходиться у вільному стані або займає крайнє положення в молекулі глікозиду.

2. Реакція Пезеца: при нагріванні глікозиду з ксантгідролом або антроном у присутності кислоти оцтової льодяної з наступним додаванням декількох крапель кислоти сульфатної або фосфорної з'являється червоне або зелене, синьо-зелене забарвлення. У ході реакції під дією кислот концентрованих цукровий компонент утворює фурфурол або його похідні, які конденсуються з ксантгідролом або антроном.

Ідентифікувати лікарські речовини з групи серцевих глікозидів можна за питомим обертянням. Перспективний також спосіб, що базується



на побудові хроматографічних діаграм, які показують залежність  $R_f$  від системи розчинників. Використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

**Кількісне визначення.** Проводять спектрофотометрично, фотокolorиметрично за продуктами взаємодії в лужному середовищі з нітропохідними ароматичного ряду. Якісну і кількісну оцінку серцевих глікозидів проводять також за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що дозволяє визначити не тільки основні, але й супутні глікозиди.

Біологічним методом контролю встановлюють найменші дози стандартної і досліджуваної речовин, що викликають систолічну зупинку серця підслідних тварин. Потім розраховують вміст жаб'ячих одиниць дії (ЖОД), котячих (КОД), голубиних (ГОД) в одному грамі речовини, що досліджується, в одній таблетці або в одному мілілітрі розчину.

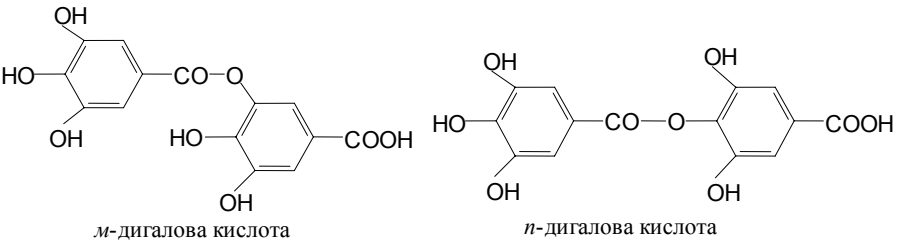
**Зберігання.** Серцеві глікозиди та їх препарати зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Як кардіотонічні засоби. Відрізняються вони за силою, тривалістю, швидкістю проявлення дії, впливом на центральну нервову систему.

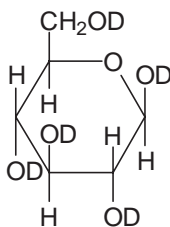
## Дубильні речовини, або таніни

Дубильні речовини поділяються на конденсовані, або таніни, що не гідролізуються (так звані катехінові таніни), і таніни, що гідролізуються (галотаніни).

Галотаніни (псевдоглікозиди) є похідними **глюкози** й дигалової кислоти. Існує два ізомери – *m*- і *n*-дигалові кислоти.



Із танінів, що використовуються в медицині, найбільше значення має пентадигалоліл-глюкоза:



D – залишок дигаллової кислоти

Танінам притаманні характерні **властивості**:

Легко розчиняються в гарячій воді з утворенням колоїдних розчинів.

Здатні осаджувати білки з розчинів, утворювати нерозчинні сполуки з тканинами, що містять желатину (дубити шкіру).

Легко окиснюються, особливо в лужному середовищі; з амоніачним розчином калію фериціаніду вони дають насичене червоне забарвлення.

Наявність **фенольних гідроксилів** зумовлює реакцію дубильних речовин із солями феруму (III) – з'являється чорно-зелене або синьо-чорне забарвлення.

Таніни утворюють осад з розчинами багатьох **алкалоїдів** та інших органічних речовин основного характеру.

### Танін (Taninum)

**Властивості.** Аморфний порошок світло-жовтого або бурувато-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, терпкий на смак. Легкорозчинний у воді і спирті, дуже мало розчинний в ефірі, хлороформі і бензолі. Водні розчини мають кислу реакцію.

#### Ідентифікація:

1. Водний розчин таніну з рівним об'ємом кислоти сульфатної розведеної утворює об'ємний жовтуватий осад.

2. Розчин таніну з розчином **феруму (III) хлориду** дає чорне з синім відтінком забарвлення, що зникає від додавання кислоти сульфатної розведеної.

**Випробування на чистоту.** Домішки камеді, декстрину, цукру й солей визначають, додаючи до розчину таніну спирт, а потім ефір. Розчин має залишатися прозорим.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в сухому місці.

**Застосування.** В'яжучий і протизапальний засіб; для полоскання або для змащування при опіках.

Оскільки танін із солями алкалоїдів і важкими металами утворює нерозчинні сполуки, його використовують як протиотруту при отруєннях цими речовинами (промивання шлунка 0,5 %-ним водним розчином).

## Лікарські речовини з групи вітамінів

Вітаміни – це органічні сполуки різної хімічної структури. Вони входять до складу ферментних систем, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що протікають у живій клітині та беруть участь в обміні речовин. Організм людини і тварин не синтезує вітаміни або синтезує їх у недостатній кількості (нікотинова кислота) і тому повинен отримувати їх з їжею. В деяких випадках вітаміни утворюються в тканинах тварин у результаті хімічних перетворень речовин, які є їх попередниками (прорвітамінами).

Спочатку існувала класифікація вітамінів за літерами латинської абетки, тобто в міру відкриття окремих вітамінів їх позначали буквами латинського алфавіту, а також класифікували їх за біологічним значенням. Так, вітамін Е – токоферол (такий, що несе дітонародження), С – аскорбутний.

Було введено також класифікацію за фізичними властивостями, згідно з якою всі вітаміни ділилися за розчинністю на дві великі групи: водо- та жиророзчинні.

Найвдалішою можна вважати хімічну класифікацію, згідно з якою всі вітаміни ділять на такі групи:

I. Вітаміни аліфатичного ряду: кислота аскорбінова (вітамін С), кислота пангамова (вітамін  $B_{15}$ ), кислота пантотенова (вітамін  $B_3$ ).

II. Вітаміни аліциклічного ряду: ретиноли (вітаміни групи А), кальцифероли (вітаміни групи D).

III. Вітаміни ароматичного ряду: вітаміни групи К.

IV. Вітаміни гетероциклічного ряду: токофероли (вітаміни групи Е), біофлавоноїди (вітаміни групи Р), нікотинова кислота та її амід (вітаміни групи РР), піридоксини (вітаміни групи В<sub>6</sub>), тіамін (вітамін В<sub>1</sub>), кислота фолієва (вітамін В<sub>9</sub>), рибофлавін (вітамін В<sub>2</sub>), кобаламіни (вітаміни групи В<sub>12</sub>).

## Вітаміни аліфатичного ряду

До похідних полігідрокси-γ-лактонів ненасичених карбонових кислот належить кислота аскорбінова. Вона широко розповсюджена в природі. Особливо багатий на неї рослинний світ: свіжі овочі, фрукти, глиця та ін. У промисловості кислоту аскорбінову синтезують з D-глюкози.

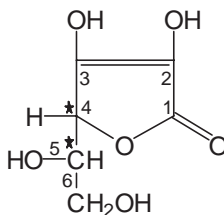
До вітамінів аліфатичного ряду, похідних естерів глюконової кислоти, належить кислота пангамова (вітамін В<sub>15</sub>). У медицині використовують її кальцієву сіль.

Кислота пангамова входить до складу рисових висівок, дріжджів, крові, печінки. За хімічною структурою це естер D-глюконової і диметиламінооцтової кислот.

До вітамінів аліфатичного ряду, похідних β-амінокислот, належить кислота пантотенова. Багаті на неї дріжджі, ікра, печінка та яєчний жовток.

У медичній практиці застосовується кальцієва сіль кислоти пантотенової.

### Кислота аскорбінова (Acidum ascorbicum) (ДФУ)



γ-Лактон-2,3-дегідрo-L-гулонової кислоти  
(R)-5-[(S)-1,2-Дигідроксіетил]-3,4-дигідрокси-5H-фуран-2-он





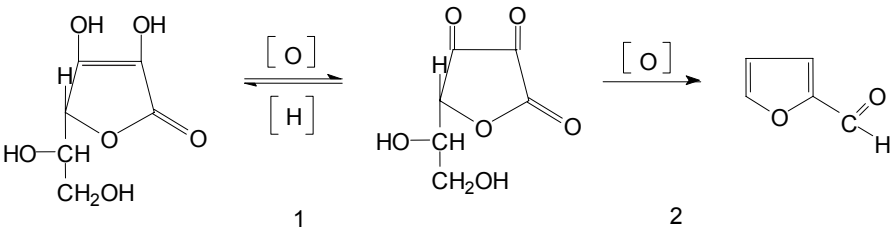
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

За рахунок ендіольного угруповання кислота аскорбінова проявляє відновні й кислотні властивості.

Її кислотний характер прийнято пояснювати рухомістю гідрогена гідроксильної групи в положенні 3; при титруванні лугом кислота аскорбінова поводить як одноосновна кислота.

Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

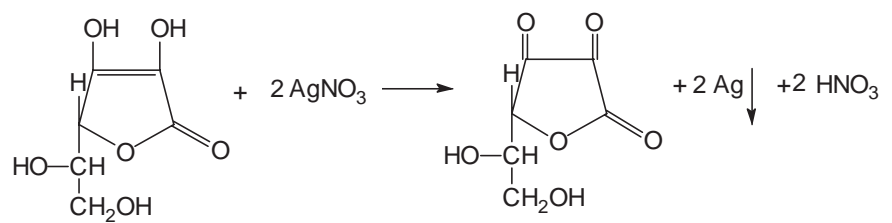
- 1) оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти (кетонна форма);
- 2) необоротний процес окиснення, який врешті-решт призводить до утворення фурфуролу:



**Ідентифікація:**

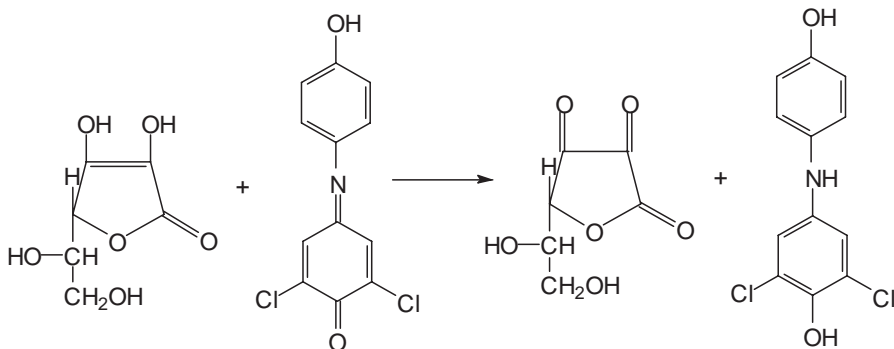
1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, визначення рН та питомого оптичного обернення.

2. До розчину кислоти аскорбінової додають кислоту нітратну розведену та розчин аргентуму нітрату – випадає сірий осад металічного срібла:

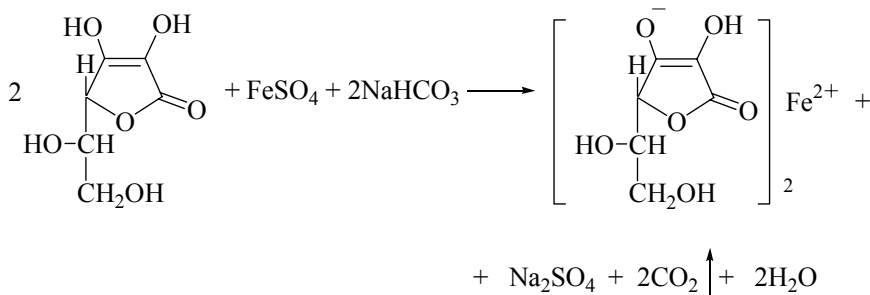


### 3. Нефармакопейні реакції:

а) при додаванні до розчину кислоти аскорбінової по краплях розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:

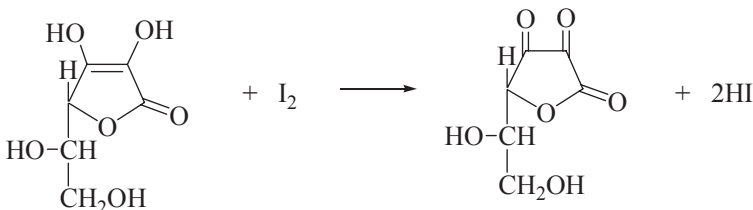


б) Кислота аскорбінова з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює феруму аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір:

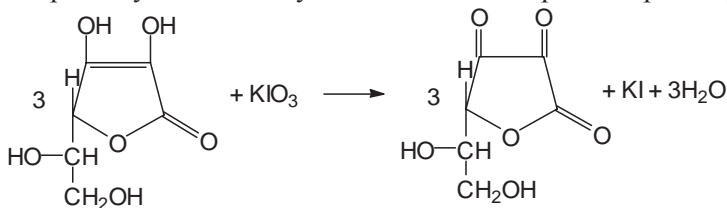


### Кількісне визначення:

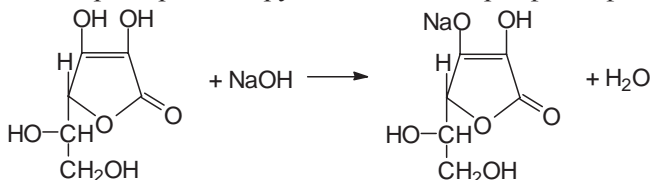
1. Йодометрія в присутності кислоти сульфатної розведеної, пряме титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ :



2. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль,  $s = 3$ . У момент еквівалентності надлишок розчину калію йодату викликає синє забарвлення розчину:



3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ :



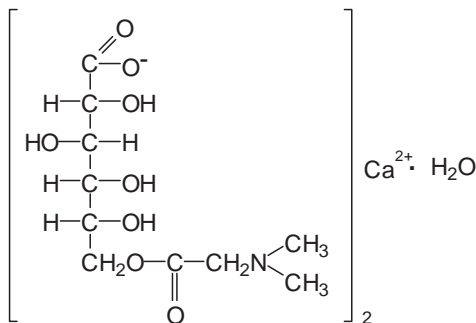
4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту,  $s = 1$ . Метод використовують для визначення вмісту кислоти аскорбінової в рослинній сировині.

5. Інші редокс-методи (йодохлорометрія, цериметрія та ін.).

**Зберігання.** У закупореній тарі із темного скла.

**Застосування.** У профілактичних і лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок.

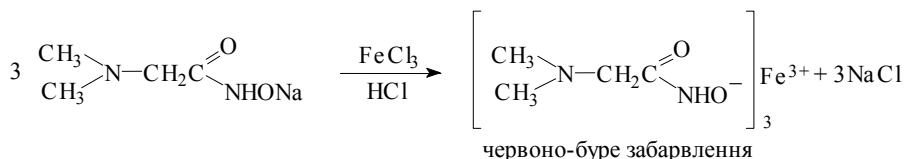
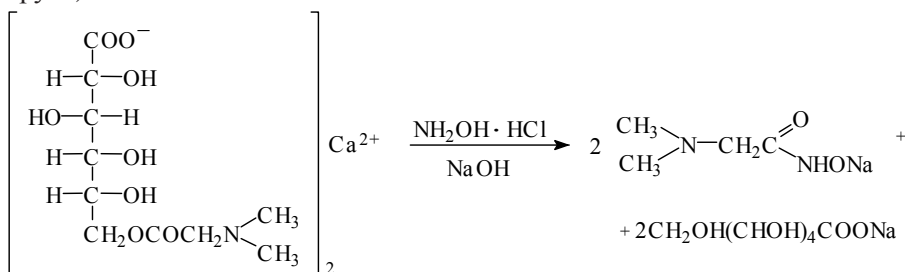
### Кальцію пангамат (Calcii pangamas)



**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з характерним запахом. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді і практично нерозчинний в органічних розчинниках.

**Ідентифікація:**

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. Залишок кислоти глюконової підтверджують за реакцією з солями феруму (III) по утворенню світло-зеленого забарвлення.
4. При нагріванні розчину субстанції з натрію гідроксидом відчувається запах амінів.
5. Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату (естерна група):



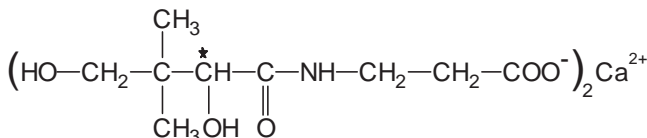
**Кількісне визначення.** Враховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25 % кальцію глюконату й 6 % кальцію хлориду, кількісно визначають вміст:

- 1) нітрогену – методом ацидиметрії у неводному середовищі (3,6–4,2 %);
- 2) кальцію – методом комплексонометрії (5,8–7,4 %);
- 3) хлоридів – методом зворотної аргентометрії за Фольгардом (не більше 2,2 %);
- 4) суми карбоксильних груп – методом іонообмінної хроматографії (11,0–15,0 %).

**Зберігання.** У сухому місці, у добре закупорених склянках.

**Застосування.** При різноманітних формах атеросклерозу, цирозу печінки, алкоголізмі та інших захворюваннях. Використовують у вигляді таблеток. Кальцію пангамат позитивно впливає на обмін речовин – поліпшує ліпідний обмін, підвищує засвоєння тканинами кисню.

### Кальцію пантотенат (Calcii pantothenas)

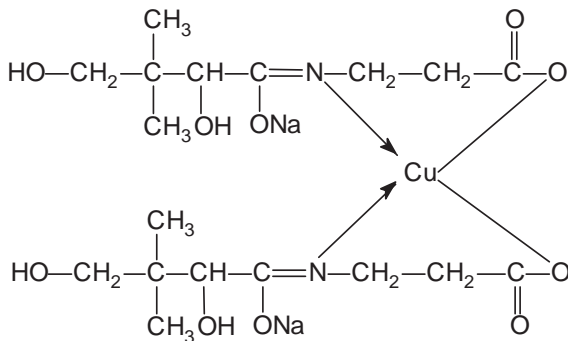


Кальцієва сіль *D*-(+)- $\alpha,\gamma$ -дигідрокси- $\beta,\beta$ -диметилбутирил-*N*-амід- $\beta'$ -амінопропіонової кислоти

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний в органічних розчинниках.

#### Ідентифікація:

1. Питоме обертання від +25 до +28° (5 %-ний водний розчин)
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. Із розчином купруму (II) сульфату в лужному середовищі субстанція утворює комплекс синього кольору ( $\beta$ -аланін):



4. Залишок  $\alpha,\gamma$ -дигідрокси- $\beta,\beta$ -диметилмасляної кислоти визначають після лужного гідролізу. Субстанцію кип'ятять з розчином натрію гідрок-



**Застосування.** Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневрити та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

## Вітаміни аліцикличного ряду

До вітамінів аліцикличного ряду належать **ретиноли** (вітаміни групи А) і **кальцифероли** (вітаміни групи D). В основі молекули ретинолу лежить триметилциклогексановий цикл, пов'язаний з тетраенольним спряженим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою.

Ретинол отримано з печінки риб у 1909 році. В 1928 р. Ейлер установив, що в деяких рослинах існують речовини, які мають провітамінну активність, тобто є попередниками вітамінів. Провітамінами вітаміну А є  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -каротини.

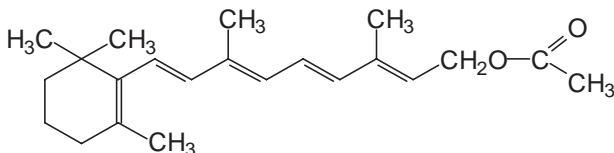
До вітамінів групи D, які називають кальциферолами, або антирахітичними, належать **похідні циклогексанолетиленгідриндану**.

Дотепер відкрито декілька вітамінів групи D:  $D_1$ – $45D_7$ , схожих за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією. Практичне використання мають вітамін  $D_2$  (ергокальциферол) і вітамін  $D_3$  (холекальциферол).

Містяться вітаміни  $D_2$  і  $D_3$  в яєчному жовтку, ікрі, вершковому маслі, молоці. Значна їх кількість супроводжує ретинол у печінці й жировій тканині риб і морських тварин.

У медицині застосовують ретинолу ацетат і ергокальциферол.

### Ретинолу ацетат (Retinoli acetat) Acherophtholum aceticum\*



*транс*-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)-  
нонатетраен-7,9,11,13-олу-15 ацетат

**Властивості.** Білі або блідо-жовті кристали зі слабким запахом. Надзвичайно нестійкі під дією кисню повітря і світла. Практично нерозчинні у воді, розчинні у 96 %-ному спирті, хлороформі, ефірі та оліях.

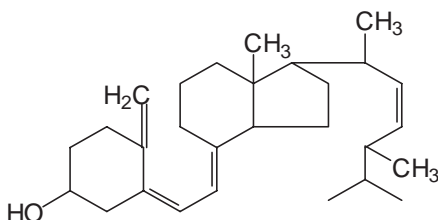
**Ідентифікація:** Кольорова реакція зі стибію (III) хлоридом у хлороформному середовищі – виникає синє забарвлення.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометричним методом.

**Зберігання.** У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаєних у потоці азоту ампулах, які оберігають від дії світла, при температурі не вище +5°. Олійні розчини ретинолу ацетату зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10 °С.

**Застосування.** При авітамінізії, захворюваннях і ураженнях шкіри, захворюваннях очей. Призначають ретинолу ацетат у вигляді драже, гранул, олійних розчинів внутрішньо, внутрішньом'язово і місцево. Під час лікування необхідно враховувати можливість виникнення гіпервітамінізії.

### Ергокальциферол (Ergocalciferolum) (ДФУ)



(5Z,7E,22E)-9,10-Секоергоста-5,7,10(19),22-тетраєн-3β-ол

**Добування.** Хімічна будова вітаміну D<sub>2</sub> близька до стероїдів. Його здобувають опроміненням ультрафіолетовим світлом ергостерину, який екстрагують з дріжджів.

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або злегка жовтуватого кольору чи білі або майже білі кристали. Практично нерозчинний у воді, легко розчинний у 96 %-ному спирті, розчинний у жирних оліях. Чутливий до впливу повітря, тепла та світла. Розчини в легких розчинниках





нестабільні і мають бути використані відразу після приготування. У розчинах можлива залежна від температури і часу оборотна ізомеризація у пре-ергокальциферол. Активність субстанції зумовлена обома компонентами.

Розчин ергокальциферолу в олії – це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

### **Ідентифікація:**

1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. При взаємодії з розчином стибію (III) хлориду в присутності ацетилхлориду утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Ця реакція використовується також при визначенні домішок методом тонкошарової хроматографії і кількісного вмісту методом фотоколориметрії.

**Кількісне визначення.** Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ).

**Зберігання.** Ергокальциферол зберігають у повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 8 °С. Вміст відкритого контейнера має бути використаний відразу. Лікарські форми ергокальциферолу зберігають у герметично закупорених, доверху заповнених склянках із темного скла, тому що він легко окиснюється киснем повітря, під дією світла поступово розкладається з утворенням токсичних продуктів.

**Застосування.** У медичній практиці використовують спиртовий (0,5 %-ний) і олійний (0,125 %-ний) розчини вітаміну D<sub>2</sub> для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну. Вітаміни групи D – ефективний засіб для лікування всіх форм вовчанки та інших захворювань шкіри.

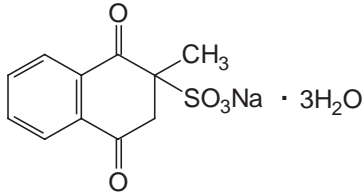
---

## **Вітаміни ароматичного ряду**

До вітамінів ароматичного ряду належать **похідні 2-метил-1,4-нафтохінону** (вітаміни групи К). Вони мають антигеморагічну дію і беруть участь в утворенні протромбіну.

У медичній практиці використовується синтетичний аналог вітамінів групи К – вікасол.

## Вікасол (Vikasolum)

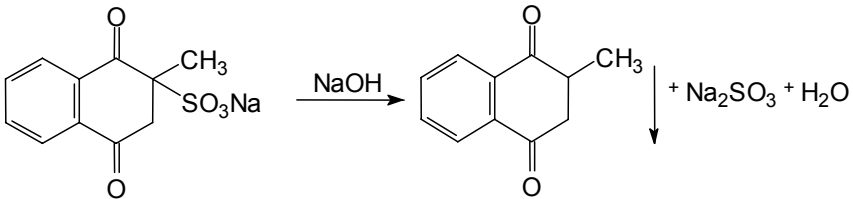


Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат тригідрат

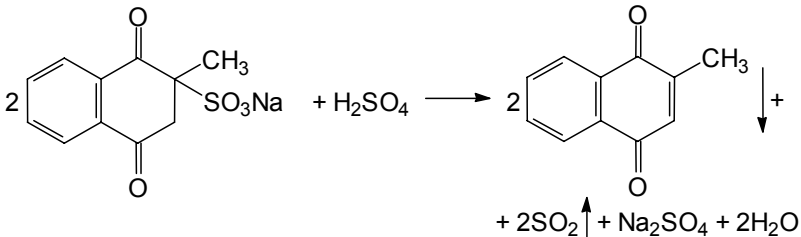
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

### Ідентифікація:

1. При взаємодії з розчином натрію гідроксиду випадає осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищають від домішок і визначають температуру плавлення (104–107 °С):



2. При взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сульфуру (IV) оксиду (сірчастого газу):



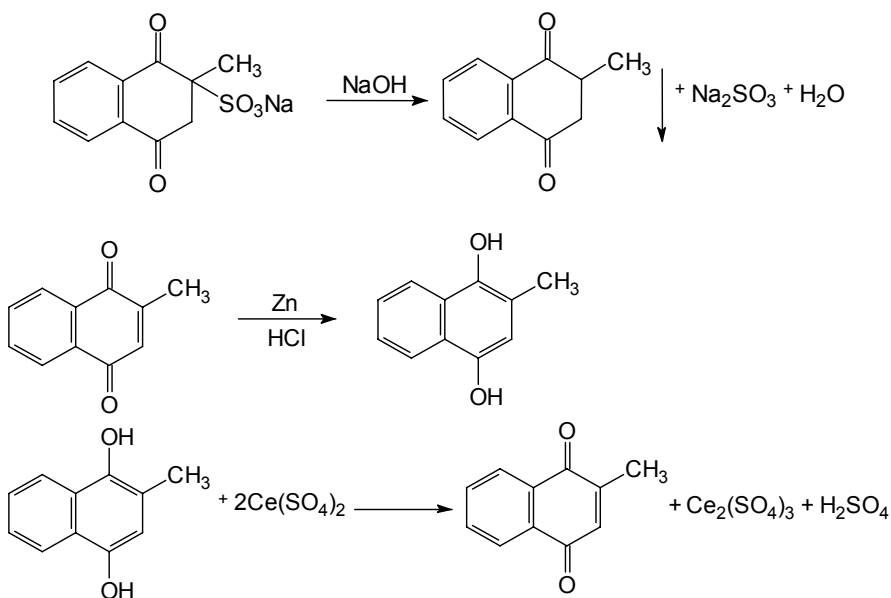
3. Субстанція дає реакції на іони натрію.

**Випробування на чистоту.** Специфічними домішками у вікасолі є натрію гідросульфід і 2-метил-1,4-нафтогідрокінон-3-сульфонат.

*Натрію гідросульфід* визначають кількісно йодометричним методом (не більше 2 %).

*2-Метил-1,4-нафтогідрокінон-3-сульфонат* визначають за допомогою *o*-фенантроліну – не повинен утворюватись осад (домішка не-допустима).

**Кількісне визначення.** Цериметрія, пряме титрування, індикатор – *o*-фенантролін,  $s = 1/2$ . Взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-дигідрокінона, який потім титрують розчином церію (IV) сульфату до появи зеленого забарвлення:



**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах.

## Вітаміни гетероциклічного ряду

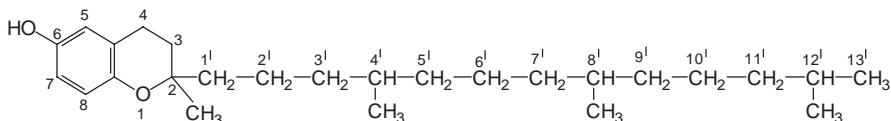
### ПОХІДНІ ХРОМАНУ

Вітаміни гетероциклічного ряду, **похідні хроману** (вітаміни групи Е – токофероли), містяться в оліях (кукурудзяній, бавовниковій, льняній, арахісовій, обліпиховій та ін.), а також у зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків. Вони також є в невеликій кількості у молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах.

Джерело отримання токоферолів – олія зародків пшениці або кукурудзи.

У промисловості вітамін Е добувають із природних джерел або в результаті синтезу.

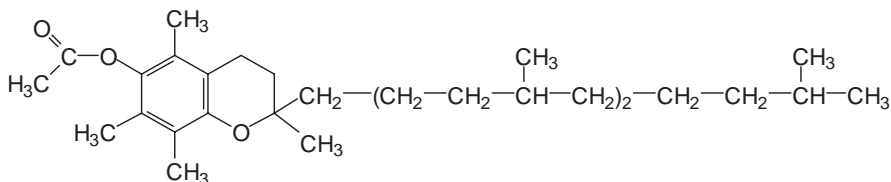
В основі будови вітамінів групи Е лежить молекула токолу – 6-гідрокси-2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-хроману:



Відрізняються токофероли кількістю метильних груп у ядрі хроману; існує сім природних вітамінів групи Е. Найбільш активний –  $\alpha$ -токоферол. У медичній практиці застосовують токоферолу ацетат.

Вітаміни, **похідні фенілхроману** (біофлавоноїди), належать до вітамінів групи Р. З індивідуальних речовин, які проявляють Р-вітамінну активність, широке застосування в медицині має рутин.

### Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetatas)

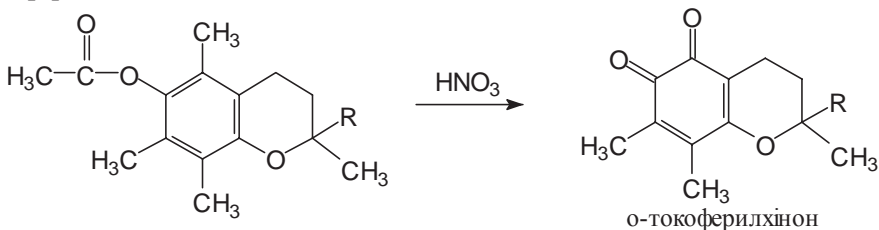


( $\pm$ )-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

**Властивості.** Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна в 96 %-ному спирті і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

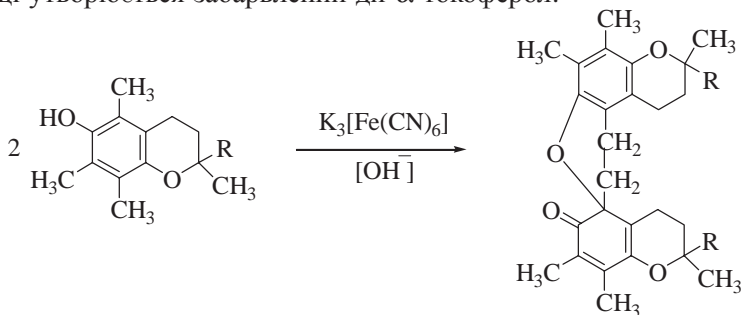
**Ідентифікація:**

1. Окиснення димлячою нітратною кислотою, при нагріванні на водяному нагрівнику – з’являється червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон):

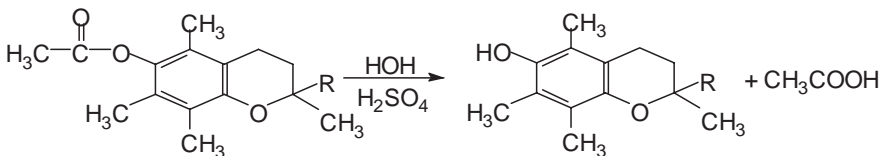


2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату.

3. При окисненні токоферолу калію феріціанідом у лужному середовищі утворюється забарвлений ди- $\alpha$ -токоферол:



**Кількісне визначення.** Цериметрія, пряме титрування після гідролізу, індикатор – дифеніламін,  $s = 1/2$ :





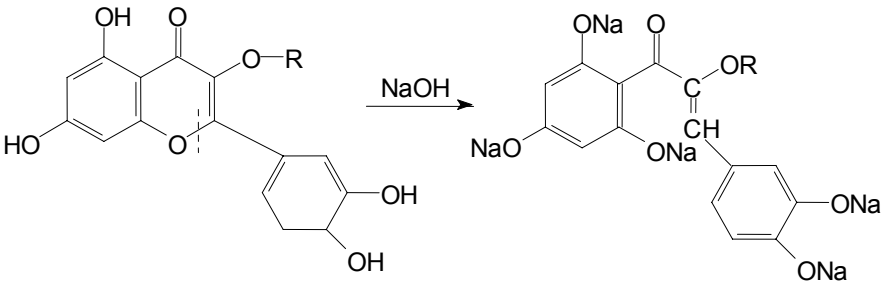


**Властивості.** Зеленувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний у киплячому спирті, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лужних металів.

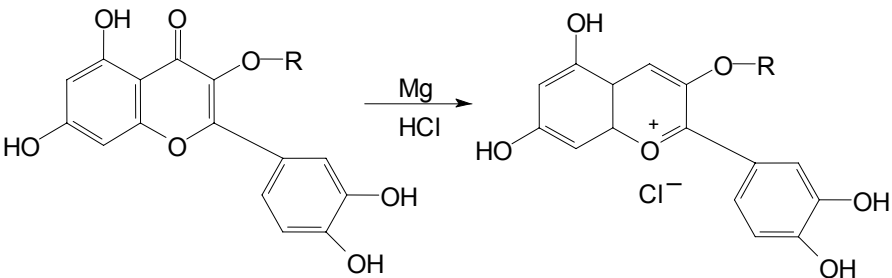
Рутин є глікозидом і при кислотному гідролізі дає аглікон кверцетин і дисахарид – рутинозу, яка складається з **глюкози** і рамнози.

**Ідентифікація:**

1. При розчиненні субстанції в розчині натрію гідроксиду з'являється жовто-оранжеве забарвлення. В результаті реакції флавоноїд перетворюється в халкон:



2. Рутин відновлюється у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення (ціанінова реакція). Для проведення цієї реакції до спиртового розчину субстанції додають кислоту хлористоводневу концентровану і магнієвий порошок:



3. Залишок **глюкози** виявляють після кислотного гідролізу за реакцією з мідно-тартратним реактивом.

4. Наявність двох максимумів поглинання в УФ-спектрі при 259 і 362,5 нм.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

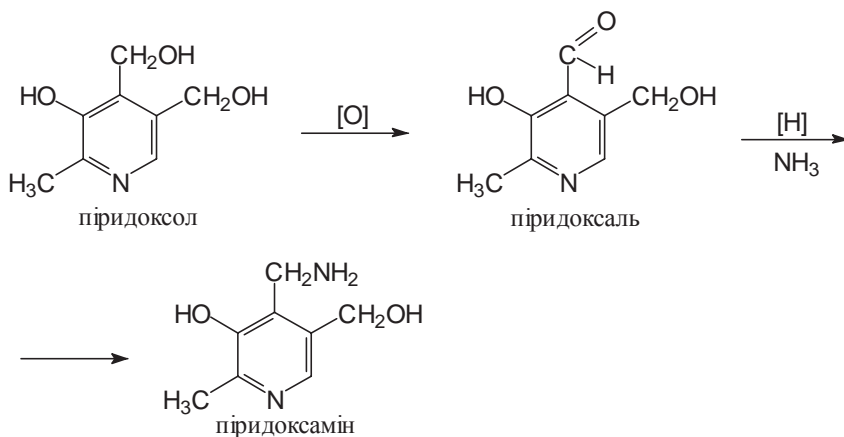
**Застосування.** Рутин регулює проникність судин, посилює дію кислоти аскорбінової. Використовують його для профілактики і лікування гіпо- та авітамінозу Р, а також для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням проникності судин і ураженням капілярів. Випускають рутин у порошок і таблетках. Таблетки, що містять рутин і кислоту аскорбінову, випускають під назвою “Аскорутин”.

## ПОХІДНІ ПІРИДИНУ

До вітамінів, похідних піридину, належать нікотинава кислота, її амід (вітаміни РР) та оксиметилпіридинові вітаміни (група В<sub>6</sub>).

Нікотинава, або β-піридинкарбонова, кислота вперше отримана синтетично Губером у 1867–1870 роках. Її вітамінні властивості виявлено в 1937–1938 роках. У природній сировині зустрічається не сама нікотинава кислота, а нікотинамід, який входить до складу багатьох ферментів. Таким чином, нікотинава кислота є провітаміном нікотинаміду.

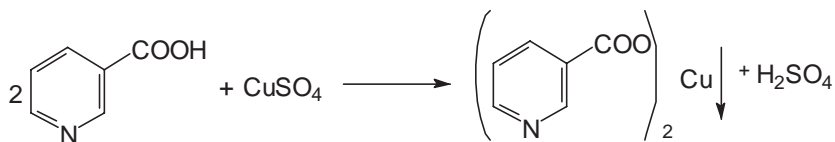
Вітаміни групи В<sub>6</sub> представлені спорідненими речовинами: піридоксол (піридоксин), піридоксаль і піридоксамін, які послідовно перетворюються одна в одну:



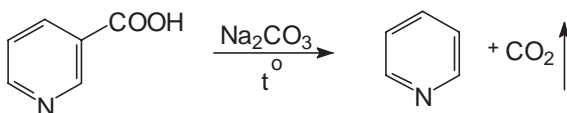




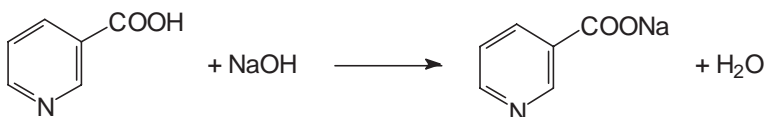
б) утворення купруму нікотинату синього кольору:



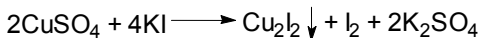
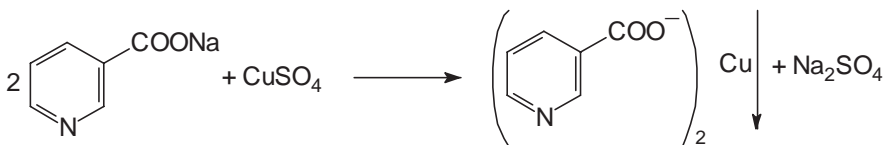
в) при нагріванні речовини з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину:



**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



2. У розчинах для ін'єкцій кількісний вміст кислоти нікотинової визначають купрійодометричним методом після нейтралізації розчином натрію гідроксиду. Купруму нікотинат відфільтровують, у фільтраті надлишок купруму сульфату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль,  $s = 2$ :

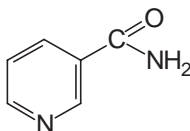


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Протипелагричний засіб. Кислота нікотинова має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях. Викликає побічну дію: почервоніння обличчя, відчуття приливу крові до голови.

### Нікотинамід (Nicotinamidum) (ДФУ) Nicotinamide\*



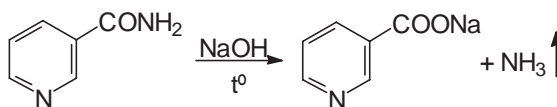
Піридин-3-карбоксамід

**Властивості.** Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді і етанолі.

Нікотинамід має основні властивості.

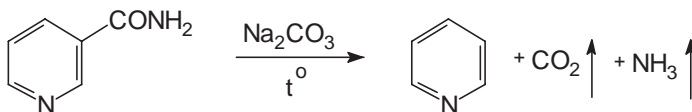
#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду:

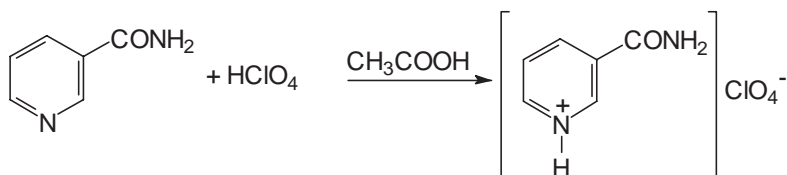


3. Реакція утворення основи Шиффа при взаємодії із ціанбромідним реактивом і аніліном (див. [кислоту нікотинову](#)).

4. Нефармакопейна реакція. Нікотинамід розкладається при нагріванні з кристалічним натрію карбонатом – з'являється запах піридину:



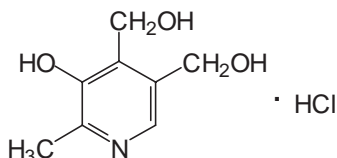
**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної і оцтового ангідриду, індикатор – кристалічний фіолетовий,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Аналогічно кислоті нікотиновій, але він не викликає таких побічних реакцій.

### Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum) (ДФУ)

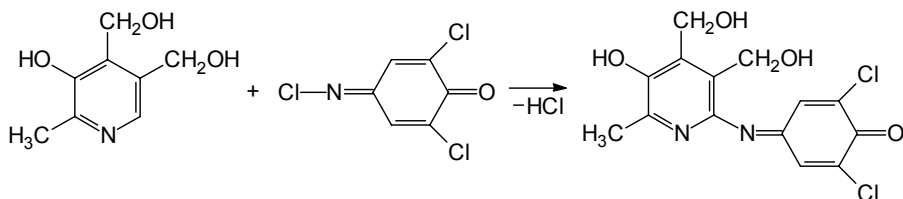


(5-Гідрокси-6-метилпіридин-3,4-дііл)-диметанолу гідрохлорид

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті. Плавиться при температурі близько 205 °С із розкладанням.

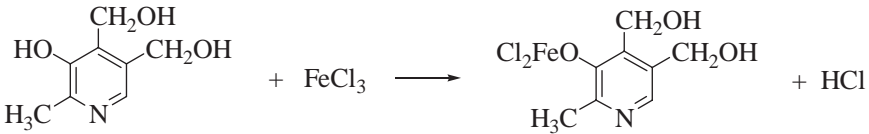
#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (як проявник використовують 2,6-дихлорхінон-хлорід):

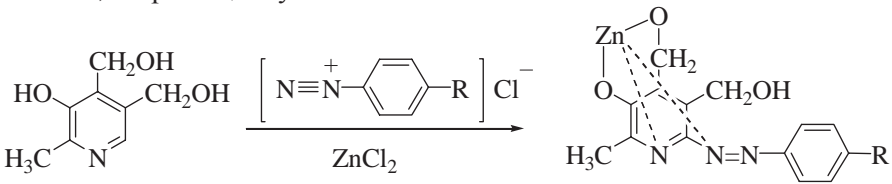


2. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

3. Нефармакопейні реакції: а) при взаємодії з розчином феруму (III) хлориду утворюється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні кислоти сульфатної (реакція на фенольний гідроксил):

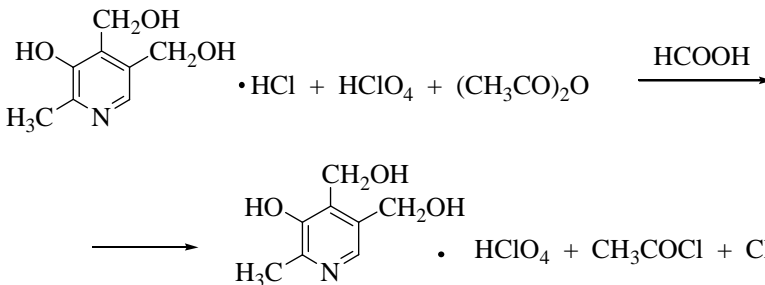


б) піридоксин вступає в реакцію азосполучення із солями діазонію. Утворені азобарвники дають забарвлені комплекси із солями важких металів, зокрема цинку:

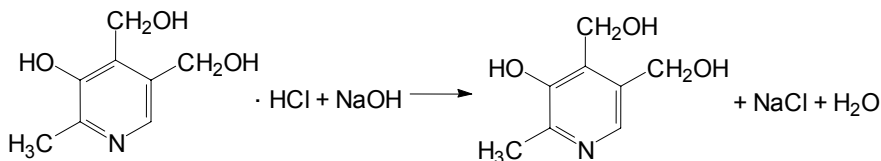
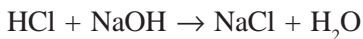


### Кількісне визначення:

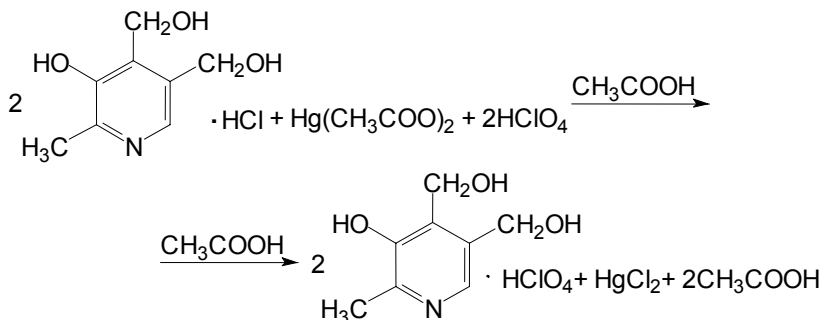
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ, додаток):



2. Алкаліметрія, пряме титрування у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої і 96 %-ного спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування:



3. Ацидиметрія в неводному середовищі у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий. Паралельно проводять контрольний дослід,  $s = 1$ :

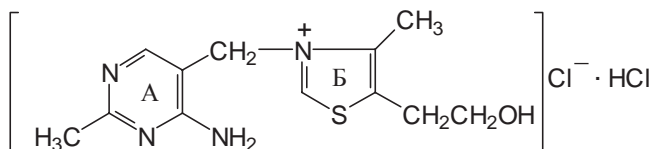


**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

**Застосування.** При різноманітних формах паркінсонізму, хореї, гострих і хронічних гепатитах.

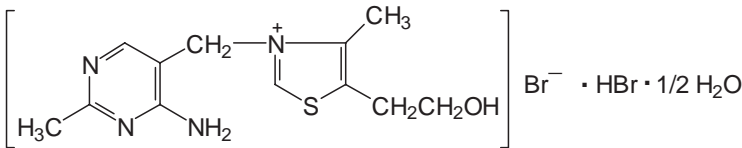
### ПОХІДНІ ПРИМІДИНУ І ТІАЗОЛУ

Молекула піримідино-тіазолових вітамінів (вітамінів  $B_1$  – тіамінів) складається з двох гетероциклів – піримідину (А) і тіазолу (Б), з'єднаних між собою метиленою групою:



У медичній практиці використовуються тіаміну гідробромід, тіаміну гідрохлорид, дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид (кокарбоксілаза).

**Тіаміну гідробромід (Thiamini hydrobromidum) (ДФУ)  
Thiamine hydrobromide\***



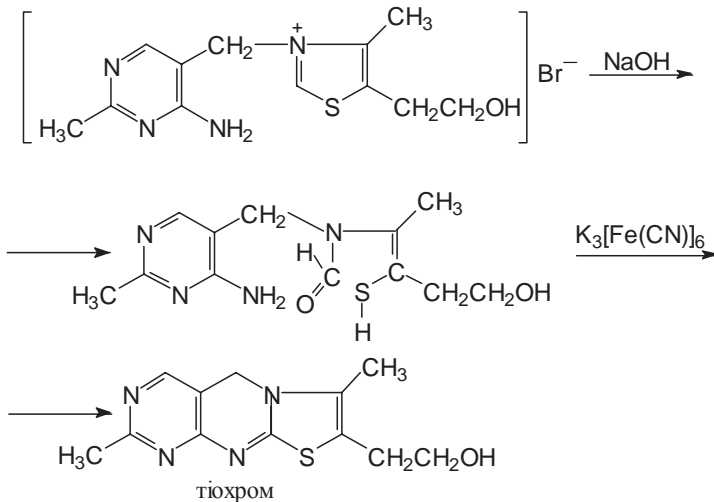
3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу броміду гідробромід

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору зі специфічним запахом. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Ідентифікація:**

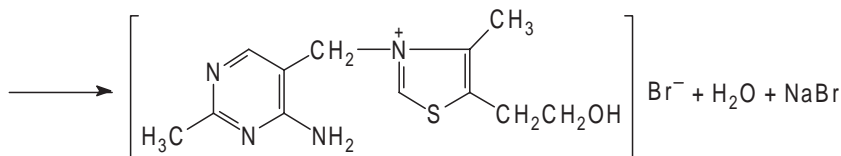
1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. Окиснюється калію феріціанідом у лужному середовищі з утворенням тіохрому, який екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом, – спиртовий шар дає блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:





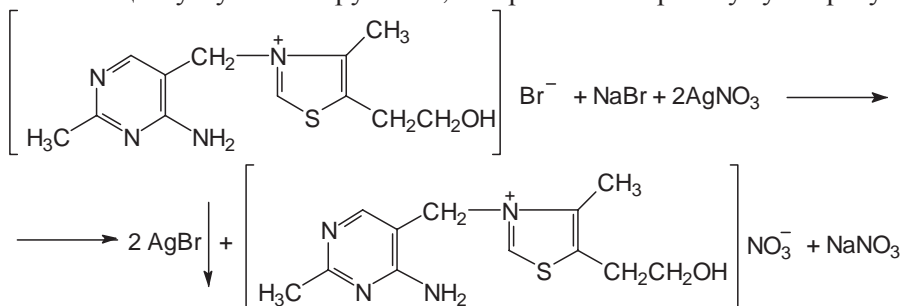




Потім розчин підкислюють кислотою нітратною, додають індикатор – феруму (III) амонію сульфат і 0,1 мл 0,1 М розчину амонію тіоціанату – з'являється червоне забарвлення внаслідок утворення феруму (III) тіоціанату:



Реакційну суміш титрують 0,1 М розчином аргентуму нітрату:

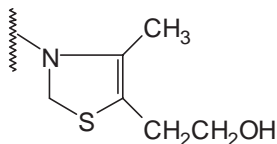


У точці еквівалентності надлишок аргентуму нітрату вступає в реакцію з феруму (III) тіоціанатом – розчин знебарвлюється:

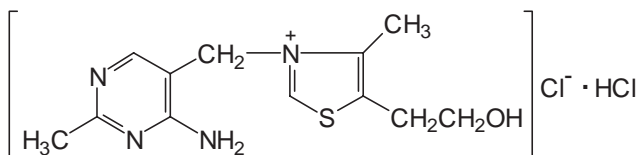


Вміст тіаміну броміду розраховують за різницею об'ємів аргентуму нітрату, амонію тіоціанату і натрію гідроксиду,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У герметично закритій тарі, що оберігає від дії світла. Не допускається контакт з металами, щоб запобігти відновленню до дигідротіаміну:



**Тіаміну гідрохлорид (Thiamini hydrochloridum) (ДФУ)**  
**Thiamine hydrochloride\***



3-[(4-Аміно-2-метилпіримидин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу хлориду гідрохлорид

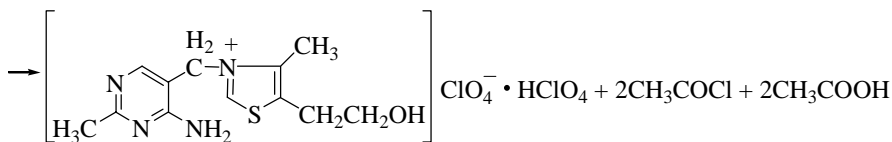
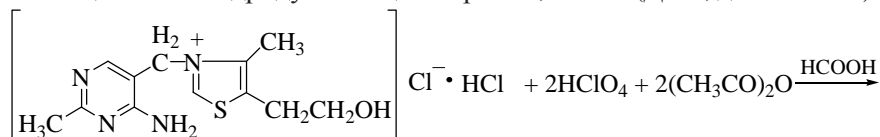
**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у гліцерині, малорозчинний у 96 %-ному спирті.

**Ідентифікація:**

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Утворення тіохрому аналогічно тіаміну броміду.
3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

**Кількісне визначення.**

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично,  $s = 1/2$  (ДФУ, доповнення):



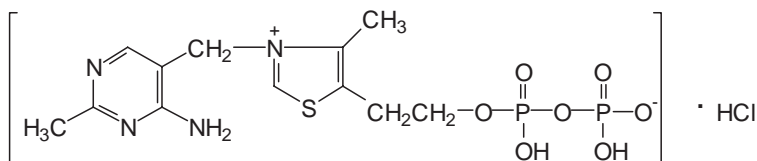
2. Алкаліметрія у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої і 96 %-ного спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування,  $s = 1/2$ .

Можуть бути використані також інші методи кількісного визначення гідрохлоридів органічних основ.

**Зберігання.** Аналогічно тіаміну броміду.

**Застосування.** Призначають їх при різноманітних захворюваннях, особливо пов'язаних із порушенням функції нервової системи.

### Кокарбоксилаза (Cocarcboxylasum) Cocarcboxylase\*



Дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид

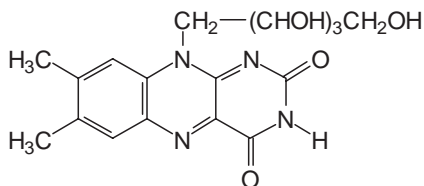
**Застосування.** Кокарбоксилаза регулює вуглеводний обмін в організмі. Призначають її при аритмії, недостатності коронарного кровообігу та інших серцево-судинних захворюваннях.

### ПОХІДНІ ІЗОАЛОКСАЗИНУ

Уперше ізоалоксазинові вітаміни (вітамін В<sub>2</sub>) було виділено з молочної сироватки. Назва вітаміну В<sub>2</sub> “рибофлавін” походить від того, що він містить залишок багатоатомного спирту, похідного рибози, а його розчини мають жовтий колір (лат. *flavus* – жовтий).

Рибофлавін міститься в сироватці молока, печінці, нирках, пекарських і пивних дріжджах; у злаках – пшоні, ячмені; у овочах – шпинаті і помідорах.

### Рибофлавін (Riboflavinum) (ДФУ) Riboflavine\*



7,8-Диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксипентил]  
бензо[g]птеридин-2,4(3H,10H)-діон

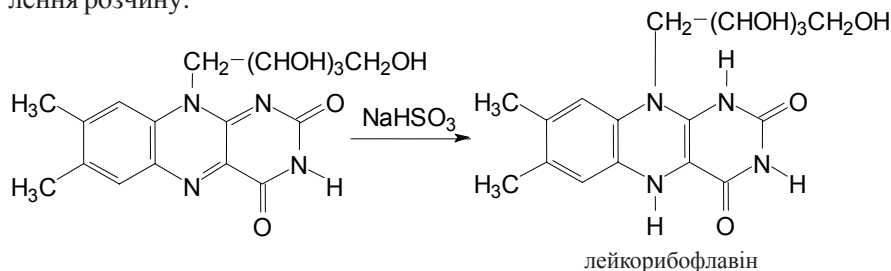
**Властивості.** Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 %-ному спирті. (Субстанція легше розчиняється в розчині 9 г/л натрію хлориду, ніж у воді). Розчини розкладаються під дією світла, особливо в присутності лугу. Виявляє поліморфізм.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Розчин субстанції у проникаючому світлі має блідо-зеленувато-жовте забарвлення, у відбитому світлі – інтенсивну жовтувато-зелену флуоресценцію, що зникає при додаванні розчинів мінеральних кислот або гідроксидів лужних металів (ДФУ).

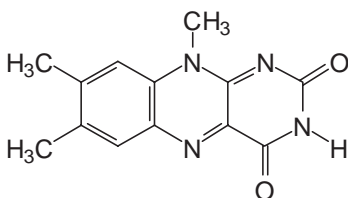
При додаванні натрію гідросульфїту зникає і флуоресценція, і забарвлення розчину:



3. Нефармакопейні реакції: а) при додаванні до рибофлавіну кислоти сульфатної концентрованої з'являється червоне забарвлення, яке переходить в жовте від додавання води.

б) з розчином аргентуму нітрату утворює оранжево-червоне забарвлення (наявність імідної групи).

**Випробування на чистоту.** Визначають люміфлавін, який утворюється внаслідок змін у хімічній будові речовини під дією світла і лужного середовища:



Визначення домішки люміфлавіну ґрунтується на розчинності його в хлороформі (рибофлавін у хлороформі нерозчинний) – забарвлення фільтрату не повинно перевищувати еталон (ДФУ).

Визначення домішки люміфлавіну проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, доповнення).

**Кількісне визначення:**

1. Спектрофотометрія (ДФУ).
2. Фотоколориметрія.
3. Флюориметрія.
4. Алкаліметрія після окиснення калію періодатом.
5. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином аргентуму нітрату,  $s = 1$ .

**Зберігання.** У закупореній тарі, захищеному від світла місці.

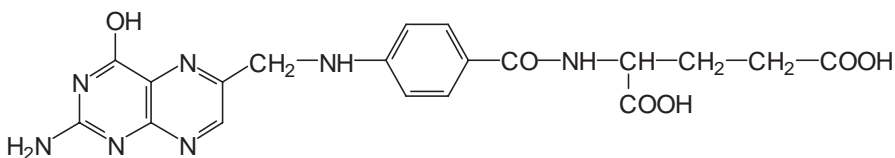
**Застосування.** При авітамінозах, різноманітних захворюваннях очей, дерматитах, променевої хвороби.

## ПОХІДНІ ПТЕРИНУ

Птеринові вітаміни, до числа яких належить кислота фолієва (вітамін В<sub>9</sub>), містяться в зеленому листі шпинату, петрушки, салату; в бобових і злакових культурах (пшениця, жито, кукурудза), а також у дріжджах, печінці. Кислота фолієва відіграє важливу роль у процесах кровотворення, а також є фактором росту мікроорганізмів.

### Кислота фолієва (Acidum folicum) (ДФУ)

Folic acid\*



(2S)-2-[[4-[[[(2-Аміно-4-оксо-1,4-дигідроптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота

**Властивості.** Кристалічний порошок жовтого або оранжевого кольору. Практично нерозчинний у воді і більшості органічних розчинників.

Розчиняється в розведених кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Розкладається під дією світла, гігроскопічний.

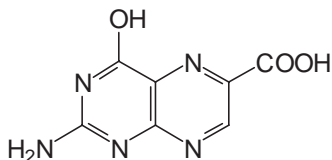
Молекула кислоти фолієвої складається з трьох основних частин: 2-аміно-4-гідроксиптеридину (птерин), *n*-амінобензойної кислоти і зв'язаного з нею залишку глютамінової кислоти.

Кислота фолієва є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені нітрогенами птеридину, кислі – карбоксильними групами і гідроксилом у положенні 4.

### Ідентифікація:

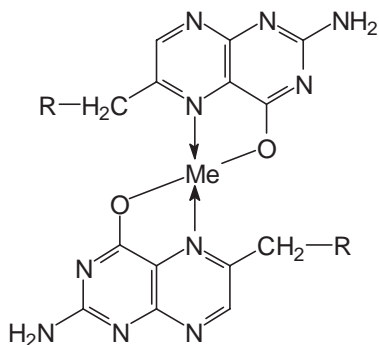
1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обернення, рідинна хроматографія, тонкошарова хроматографія.

2. Нефармакопейні реакції: а) реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти (2-аміно-4-гідрокси-6-птеридинкарбонова кислота), що має блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:



б) визначення УФ-спектральних характеристик фолієвої кислоти.

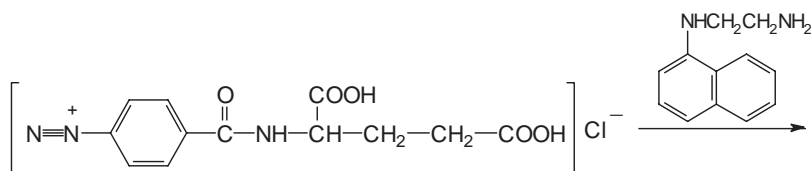
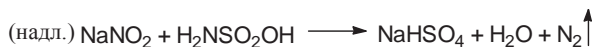
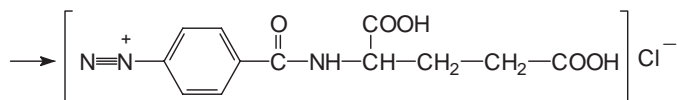
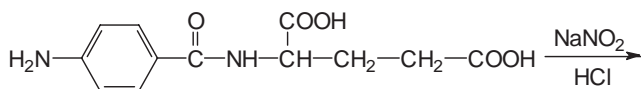
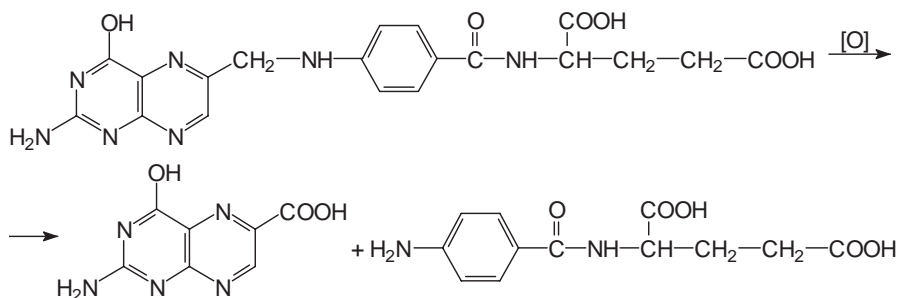
в) завдяки кислотним властивостям кислота фолієва з солями важких металів утворює нерозчинні забарвлені комплекси; із купруму (II) сульфатом – зелений осад, з кобальту (II) нітратом – темно-жовтий осад, з феруму (III) хлоридом – червоно-жовтий. Загальна формула цих солей:

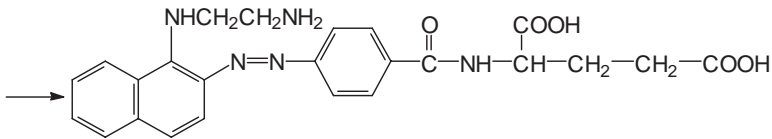


### Кількісне визначення:

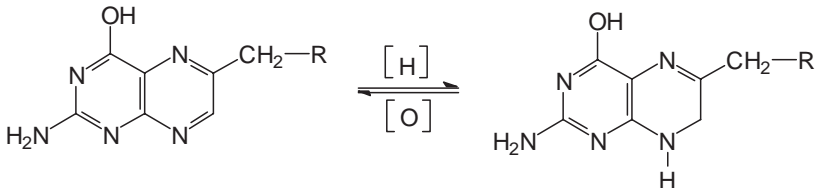
1. Методом рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Фотокolorиметричний і полярографічний методи. В основі методики фотокolorиметричного визначення лежить окиснення кислоти фолієвої калію перманганатом з утворенням *n*-амінобензоїлглутамінової кислоти, її діазотування та азосполучення з *N*-(1-нафтил)-етилендіаміну дигідрохлоридом. У результаті утворюється забарвлений у фіолетовий колір азобарвник:





У полярографічному методі кількісного визначення кислоти фолієвої використовують її здатність відновлюватися в середовищі натрію карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти:



7,8-Дигідрофолієва кислота легко окислюється до фолієвої навіть киснем повітря, тому полярографічну чарунку постійно продувають азотом.

**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** Для посилення еритропоезу, при деяких видах анемії, у тому числі при анеміях і лейкопеніях, викликаних ліками та іонізуючою радіацією.

## ПОХІДНІ КОРИНУ

Коринові вітаміни (групи  $B_{12}$ ) було виявлено в природних продуктах тваринного походження, головним чином у внутрішніх органах. Так, найбагатшим джерелом вітаміну  $B_{12}$  є нутроці риб, високий його вміст у печінці кита і ще більший у м'ясі молюсків. В організмі людини і тварин  $B_{12}$  синтезується мікрофлорою кишечника і накопичується в печінці, нирках, стінках кишечника.

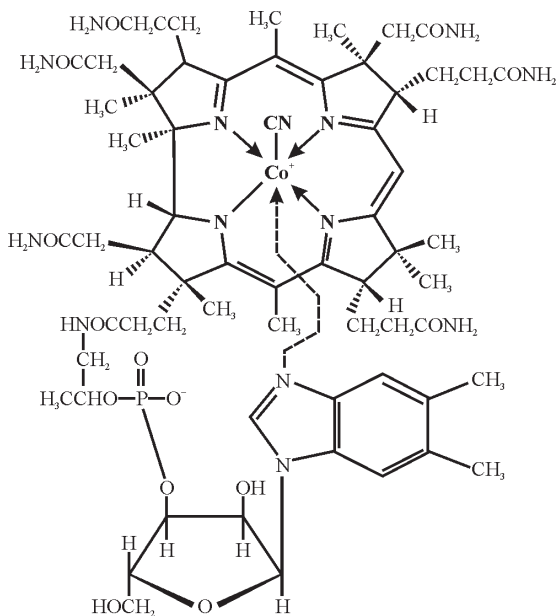
Вітамін  $B_{12}$  (ціанокобаламін) добувають з відходів при виробництві антибіотиків стрептоміцину і хлортетрацикліну.

Молекула ціанокобаламіну складається з двох основних частин. Перша – нуклеотид, що містить 5,6-диметилбензімідазол, зв'язаний з рибозою, яка, у свою чергу, пов'язана естерним зв'язком з кислотою фосфорною. Нуклеотид з'єднаний з макроциклічною кориновою системою (друга частина) пептидним зв'язком. Атом нітрогену 5,6-диметилбензімідазолу в положенні 3 пов'язаний координаційним зв'язком з ато-



мом кобальту. Кобальт утворює хелатну сполуку з ціаногрупою і з атомами нітрогену гідрованих пірольних циклів коринової системи.

### Ціанокобаламін (Cyanocobalaminum)



**Властивості.** Кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Важкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні.

#### Ідентифікація:

1. Визначення УФ-спектральних характеристик.
2. Іони кобальту визначають після мінералізації шляхом сплавлення з калію гідросульфатом за взаємодією з натрію 1-нітрузо-2-нафтол-3,6-дисульфатом – з'являється червоне забарвлення.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Зберігання.** У закупореній тарі, в асептичних умовах, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** При злоякісному недовкрів'ї, різноманітних видах анемій, захворюваннях печінки, нервової системи, захворюваннях шкіри та ін.

## Лікарські речовини з групи гормонів та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги

**Гормони** – біологічно активні речовини, які продукуються залозами внутрішньої секреції в малих кількостях і регулюють усі життєво важливі процеси, що протікають в організмі.

Зараз в ендокринології відомо близько 50 гормонів. Для потреб медицини гормони виділяють з ендокринних залоз (це можуть бути як індивідуальні речовини, так і сумарні біопрепарати). Застосовуються також синтетичні та напівсинтетичні аналоги гормонів.

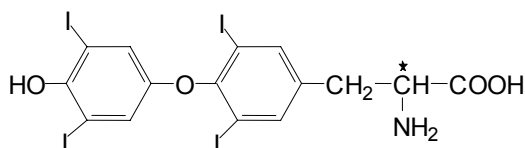
У фармацевтичній хімії прийнято хімічну класифікацію гормонів, відповідно до якої їх можна поділити на дві групи, що їх, у свою чергу, поділяють на підгрупи за залозою-продуцентом. До першої групи відносять гормони – аміноспирти, амінокислоти, поліпептиди, білки і близькі до них за хімічною структурою сполуки (гормони мозкового шару надниркових залоз, гіпофізу, щитовидної і парашитовидних залоз, підшлункової залози).

Друга група гормонів має стероїдну структуру (гормони кори надниркових залоз, жіночі і чоловічі статеві гормони).

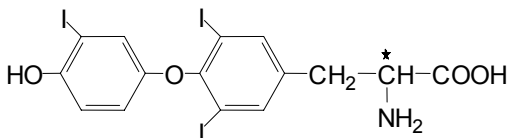
### Гормони щитовидної залози

Щитовидна залоза – одна з найважливіших залоз внутрішньої секреції. Порушення її функцій викликає важкі розлади організму: уповільнення обміну речовин, затримку росту, розумового розвитку (кретинізм).

Щитовидна залоза продукує біологічно активні йодовані похідні тироніну:



3,5,3',5'-тетрайодтиронін (тироксин)



3,5,3'-трийодтиронін

У медичній практиці використовують синтетичний *L*-тироксин, а також тиреоїдин, який добувають подрібненням знежирених і висушених щитовидних залоз забійної худоби.

### Тиреоїдин (Thyreoidinum)

**Властивості.** Жовтувато-сірий порошок зі слабким запахом, характерним для висушених тваринних тканин. Нерозчинний у воді та інших розчинниках. Містить гормони *L*-тироксин і *L*-3, 5, 3'-трийодтиронін.

#### Ідентифікація:

1. Білок виявляють за утворенням жовтого забарвлення після кип'ятіння тиреоїдину в розчині натрію гідроксиду. При подальшому додаванні кислоти сульфатної розведеної розчин знебарвлюється і випадає колоїдний осад.

2. Для виявлення органічно зв'язаного йоду речовину мінералізують, прожарюючи з сумішшю калію нітрату і натрію карбонату. Йодиди, що утворилися, екстрагують водою й ідентифікують за реакцією окиснення хлораміном у середовищі кислоти хлористоводневої. Йод, що виділився, забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір.

Більш сучасним є метод спалювання тиреоїдину в колбі з киснем. Як поглинальну суміш використовують розчин крохмалю, що містить 0,2 % кислоти сульфамінової. Йод, що утворився при спалюванні, забарвлює поглинальний шар у синій колір.

**Кількісне визначення.** У тиреоїдині встановлюють вміст органічно зв'язаного йоду. Мінералізацію проводять гідрогену пероксидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Відбувається утворення йодидів і часткове окиснення їх до йодатів. Після охолодження йодиди окиснюють до йодатів розчином калію перманганату:



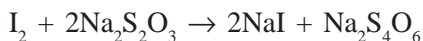
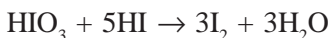
Надлишок калію перманганату і марганцю (IV) оксид видаляють за допомогою натрію нітриту:



Можливий надлишок нітритів руйнують за допомогою сечовини:



У розчині залишається тільки один окисник – кислота йодатна (йод-нувата) в кількості, еквівалентній вмісту йоду в наважці тиреоїдину. Додають розчин калію йодиду, і йод, що виділився, відтитровують натрію тіосульфатом:



Тиреоїдин має містити 0,17–0,23 % йоду.

Вміст органічно зв'язаного йоду в тиреоїдині можна визначити також, використовуючи метод спалювання в колбі з киснем.

**Зберігання.** У добре закупорених склянках із темного скла.

**Застосування.** При гіпофункції щитовидної залози, що призводить до гіпотиреозу, мікседеми, кретинізму, ожиріння або ендемічного зобу.

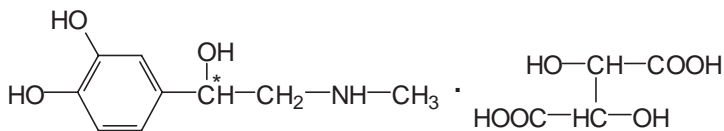
---

## Гормони мозкового шару надниркових залоз та їх синтетичні аналоги

Мозковий шар надниркових залоз виробляє гормони адреналін і норадреналін.

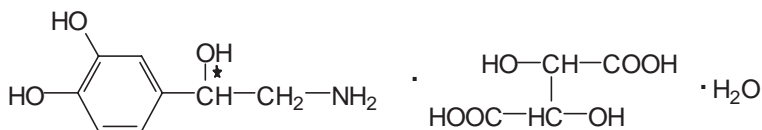
У медичній практиці використовують адреналіну гідрохлорид, адреналіну тартрат (гідротартрат), норадреналіну гідротартрат і їх синтетичні аналоги – мезатон, ізадрин, та деякі інші.

**Адреналіну тартрат (Adrenalini tartras)(ДФУ)  
Epinephrine bitartrate\***



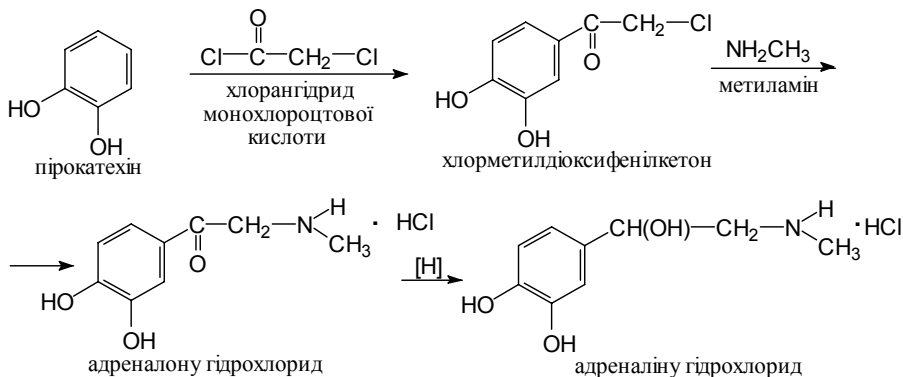
(1R)-1-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу гідроген  
(2R,3R)-2,3-дигідроксибутандіоат

**Норадреналіну гідротартрат (Noradrenalini hydrotartras)  
Levarterenol bitartrate\***



(-)-(3',4'-Дигідроксифеніл)-2-аміноетанолу гідротартрат

**Добування.** Адреналін і норадреналін синтезують за такою схемою:



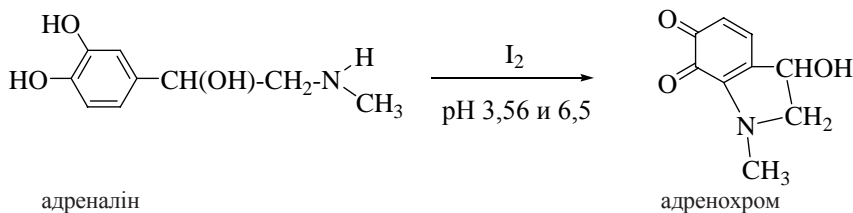
Отриманий у результаті синтезу рацемат розділяють за допомогою винної кислоти, використовуючи різну розчинність гідротартратів у спирті.

**Властивості.** Адреналіну і норадреналіну гідротартрати – білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини без запаху. Легкорозчинні у воді, практично нерозчинні в ефірі й хлороформі. В етанолі адреналіну і норадреналіну гідротартрати малорозчинні. Подібно до інших фенолів, ці сполуки розчиняються в розчинах лугів, здатні окиснюватись. Під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

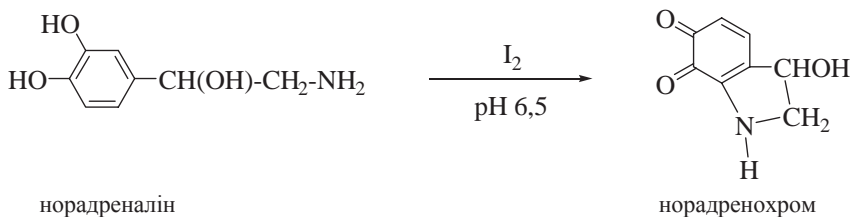
### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначенню питомого обертяння після попереднього переведення у хлористоводневу сіль, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Розрізняти адреналін і норадреналін рекомендується за реакцією окиснення 0,1 М розчином йоду в буферних розчинах, які мають рН 3,56 і 6,5. Адреналін у цих умовах утворює адренохром, котрий надає розчинну темно-червоне (рН 3,56) (ДФУ) або червоно-фіолетове (рН 6,5) забарвлення:



Норадреналін утворює норадренохром (червоно-фіолетового кольору) тільки в розчинах, які мають рН 6,5:



3. До розчину, отриманого в попередньому досліді, додають розчин діетокситетрагідрофурану у кислоті оцтовій льодяній і нагрівають. До охолодженого розчину додають розчин диметиламінобензальдегіду у

суміші кислоти хлористоводневої та кислоти оцтової льодяної. Одержаний і холостий розчини мають бути забарвлені в однаковий жовтий колір.

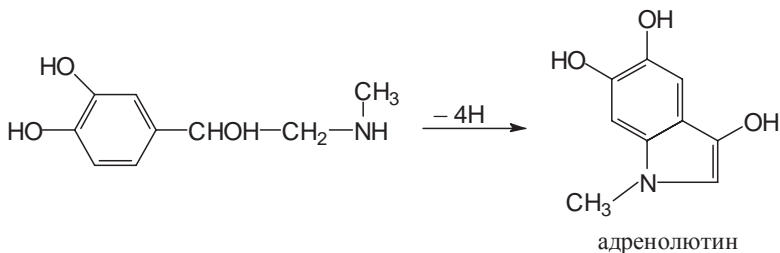
4. Субстанція дає характерну реакцію на тартрати.

5. Нефармакопейні реакції:

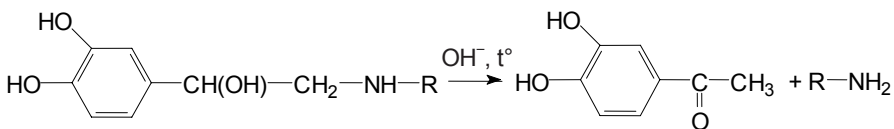
а) з розчином феруму (III) хлориду адреналін і норадреналін утворюють смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання краплі розчину аміаку у вишнево-червоне, потім в оранжево-червоне;

б) для виявлення тартрат-іона використовують реакцію з солями калію;

в) у лужному середовищі розчин адреналіну окиснюється киснем повітря з утворенням адренолутину – з'являється жовто-зелена флуоресценція:

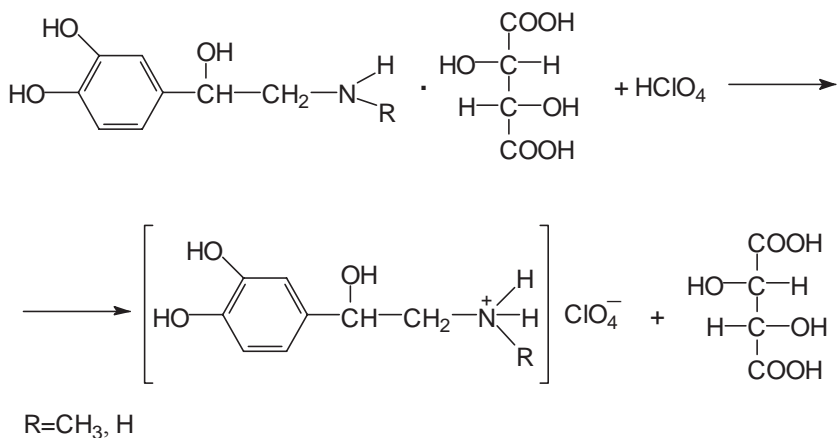


г) при нагріванні з натрію або калію гідроксидом адреналін і норадреналін зазнають гідрамінового розщеплення, утворюючи 3,4-дигідро-ксиацетофенон і метиламін або амоніак:



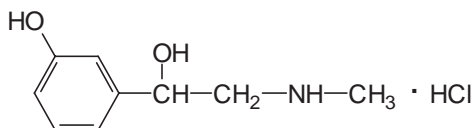
**Випробування на чистоту.** В адреналіну гідротартраті визначають домішки адреналону і норадреналіну, а в норадреналіну гідротартраті – норадреналону.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують у середовищі кислоти оцтової безводної, індикатор – кристалічний фіолетовий (ДФУ) або метиловий фіолетовий,  $s = 1$ :



Вміст адреналіну і норадреналіну гідротартратів у розчинах для ін'єкцій визначають методом фотоколориметрії.

### Мезатон (Mesatonum) Phenylephrine hydrochloride\*



1-(*m*-Гідроксифеніл)-2-метиламіноетанолу гідрохлорид

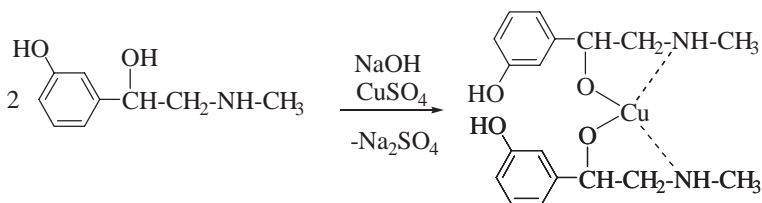
**Властивості.** Білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному спирті і практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

1. Розчин мезатону від додавання розчину феруму (III) хлориду забарвлюється у фіолетовий колір.

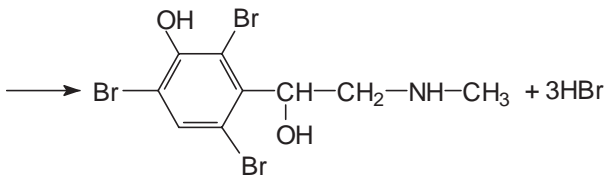
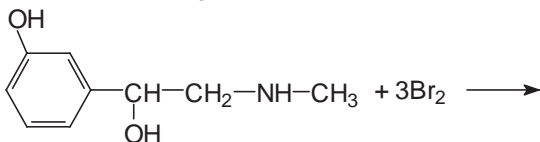
2. При взаємодії з розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду мезатон утворює комплекс синьо-фіолетового кольору, який, на відміну від ефедрину, не розчиняється в ефірі:





3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

**Кількісне визначення.** Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль,  $s = 1$ . Паралельно проводять контрольний дослід:



Мезатон кількісно можна визначити також методом ацидиметрії в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату або за зв'язаною кислотою хлористоводневою методами алкаліметрії, аргентометрії, меркуриметрії.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці, у герметично закупореній тарі із темного скла або в запаяних ампулах. Для стабілізації ін'єкційних розчинів адреналіну і норадреналіну гідротартратів додають 0,1 % натрію метабісульфіту [натрію пентаоксодисульфату (IV)].

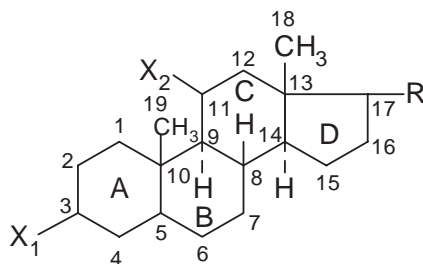
**Застосування.** Адреналіну гідротартрат, норадреналіну гідротартрат і мезатон використовують як адреноміметичні (судинозвужуючі) засоби. Їх препарати призначають при колапсі, різкому зниженні артері-

ального тиску в результаті травм, отруєнь, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові. В очній і оториноларингологічній практиці використовують 0,1 %-ний розчин адреналіну і 0,5–1 %-ні розчини мезатону.

## Стероїдні гормони та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги

До стероїдних гормонів належать гормони коркового шару надниркових залоз (кортикостероїди) та статеві гормони, які, у свою чергу, поділяються на чоловічі статеві гормони (андрогени), жіночі статеві гормони (естрогени) і гормони жовтого тіла (гестагени, або лutoїдні гормони).

Структурною основою стероїдних гормонів є скелет вуглеводню циклопентанпергідрофенантрону. Загальна формула стероїдних гормонів:



Метильні групи, приєднані до стероїдного циклу в положенні 10 і 13, називаються **ангулярними**. Радикал R і атоми гідрогену (в положеннях 8,9,14) орієнтовані в просторі у *цис*- або *транс*-положенні відносно ангулярних груп. Умовно прийнято вважати, що ангулярні метильні групи розташовані над площиною креслення (зв'язок позначають суцільною лінією). Якщо інші замісники знаходяться в *цис*-положенні, тобто в одній площині з ангулярними групами ( $\beta$ -конфігурація), то їх зв'язки також позначають суцільною лінією, а якщо в *транс*-положенні ( $\alpha$ -конфігурація), то пунктирною.

Оскільки в структурі стероїдних гормонів багато спільного, багато в чому спільними є й методи їх аналізу.

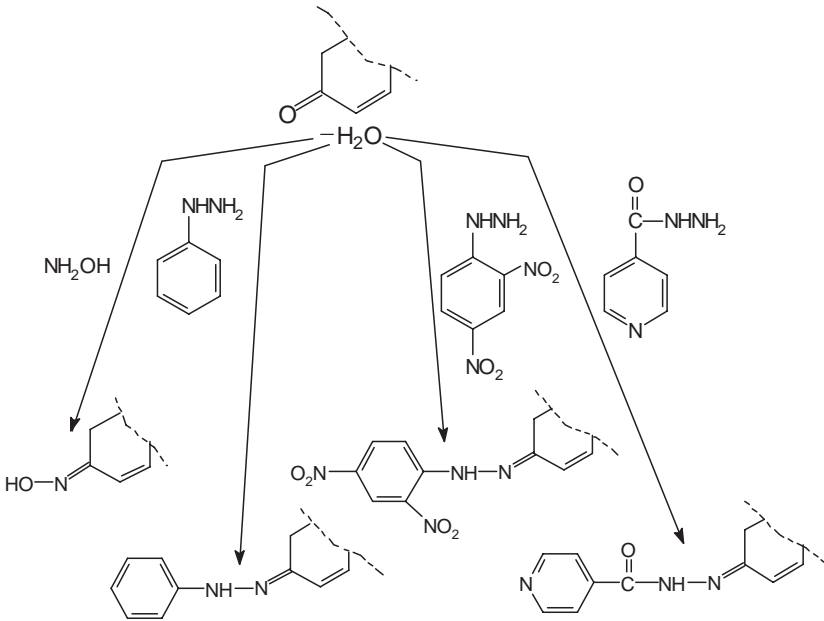
Ці сполуки – кристалічні речовини, тому для них визначають температуру плавлення – один із показників чистоти й ідентичності.



Стероїдні гормони та їх аналоги – оптично активні речовини; більшість із них є правообертальними ізомерами (метиландростендіол – лівообертальними). АНД для ідентифікації й підтвердження чистоти рекомендує визначати кут обертання розчинів аналізованих сполук в етанолі, іноді хлороформі або діоксані і розраховувати питоме обертання.

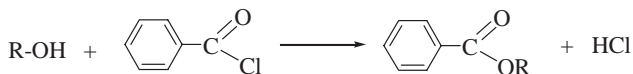
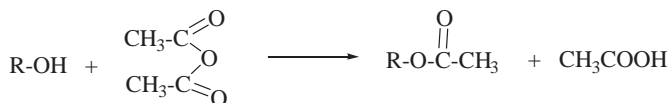
Спільною реакцією для всіх стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів є реакція з кислотою сульфатною концентрованою. При розчиненні в ній і нагріванні речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію, при подальшому додаванні води, хлороформу, розчину феруму (III) амонію сульфату забарвлення змінюється, з'являється специфічна флуоресценція.

Стероїдні гормони, які мають кетогрупу в положенні 3, дають реакцію заміщення з гідроксиламіну гідрохлоридом, фенілгідразиним, 2,4-динітрофенілгідразиним, ізоніазидом – спостерігається випадання осадів з характерною температурою плавлення або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне):

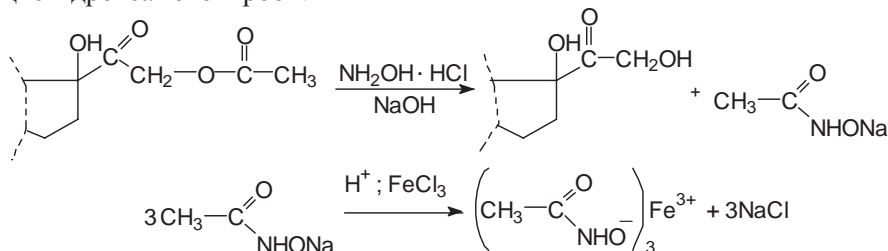


Ці реакції можуть бути використані для кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів методом гравіметрії (за вагою осаду, що утворився) або фотометрично (за оптичною густиною забарвлених розчинів).

Для ідентифікації гормонів, які мають у положеннях 3 або 17 гідроксигрупу, часто використовують реакцію утворення естерів (ацетатів, бензоатів) з характерною температурою плавлення:



Для ідентифікації гормонів і їх синтетичних аналогів, котрі використовуються у вигляді естерів (ацетатів, пропіонатів), застосовують реакцію гідроксамової проби:



Для ідентифікації і кількісного аналізу стероїдних гормонів та їх аналогів широко використовують УФ-спектроскопію спиртових розчинів. Ідентифікацію проводять за положенням максимумів і мінімумів на певній ділянці спектра, порівнянням зі спектром стандартного зразка, за відношенням оптичних густин у різних максимумах поглинання або розраховуючи питомий показник поглинання. Вміст діючої речовини визначають за питомим показником поглинання або стандартним розчином.

Ідентифікацію речовин проводять також за ІЧ-спектрами, які порівнюють зі спектрами, наведеними у фармакопеї, або зі спектрами стандартних зразків. Для ідентифікації і визначення наявності сторонніх домішок широко застосовують метод ТШХ.

## КОРТИКОСТЕРОЇДИ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають кортикостероїдами. В усіх гормонах цього ряду в положенні 3 стероїдного циклу завжди знаходиться кетогрупа, подвійний зв'язок у положенні 4. У положенні 17 усі кортикостероїди мають лабільне  $\alpha$ -кетольне угруповання і тому всі вони є відновниками.

За дією на організм кортикостероїди умовно ділять на дві групи: мінералокортикоїди і глюкокортикоїди. Перша з них активно регулює мінеральний обмін і слабо впливає на вуглеводний та білковий обміни. Проявленню мінералокортикостероїдної активності сприяє відсутність кисневої функції (кето- або оксигрупи) в положенні 11 стероїдного циклу й оксигрупи в положенні 17. Мінералокортикостероїдом, який найбільше застосовується в медичній практиці, є дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА).

Основними представниками другої групи – ендогенними (природними) глюкокортикостероїдами є кортизол (гідрокортизон) і кортизон. Вони активно впливають на вуглеводний і білковий обміни, але менш активні відносно водного і сольового обмінів. Сприяють накопиченню глікогену в печінці, підвищують вміст глюкози в крові, викликають збільшення виділення нітрогену з сечею. Глюкокортикостероїди проявляють протизапальну, десенсибілізуючу й антиалергічну дію, мають протишоковий і антитоксичний ефекти.

Висока терапевтична активність кортизону і гідрокортизону супроводжується низкою небажаних побічних явищ: порушенням водно-сольового й нітрогенного обмінів, набряками, підвищенням вмісту цукру в крові. Тривале використання призводить до пригнічення функцій кори надниркових залоз.

З метою зменшення побічних ефектів, підсилення протизапальної, десенсибілізуючої й антигістамінної дії отримано ряд синтетичних аналогів кортизону і гідрокортизону. Так, уведенням подвійного зв'язку в положення 1 синтезовано преднізолон.

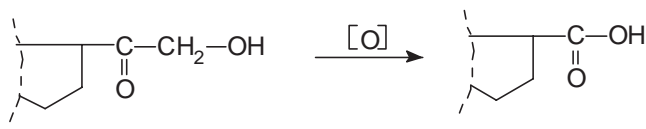
Уведенням атома флюору в 9  $\alpha$ -, метильної або оксигруп в 16  $\alpha$ -положення отримано дексаметазон і тріамцинолон. Вони мають мінімаль-

ну мінералокортикостероїдну активність, але їх протизапальна активність у 20–40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Флюметазону півалат і флюоцинолону ацетонід (синафлан), що містять атоми флюору в 9  $\alpha$ - і 6  $\alpha$ -положеннях, мають дуже високу протизапальну активність (у 150–300 раз перевищують активність гідрокортизону). Разом з тим вони практично не всмоктуються при місцевому застосуванні і тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних явищ.

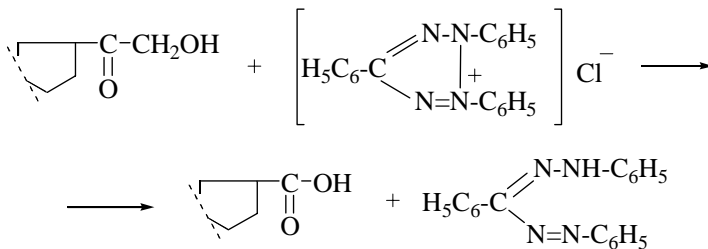
**Властивості.** Гормони кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги – це білі кристалічні речовини, які іноді мають жовтуватий або кремовий відтінок, без запаху. Вони практично нерозчинні у воді, важко або мало розчинні в більшості органічних розчинників. Дезоксикортикостерону ацетат і кортизону ацетат легко розчиняються у хлороформі. Кортикостероїди та їх аналоги є правообертальними оптичними ізомерами.

У методах ідентифікації лікарських речовин з групи кортикостероїдів та їх аналогів багато спільного. При нагріванні на водяному нагрівнику суміші спиртового розчину речовини і мідно-гартратного реактиву випадає червоно-оранжевий осад купруму (I) оксиду. Реакція зумовлена відновними властивостями  $\alpha$ -кетольної групи, яка легко окиснюється до карбоксильної:



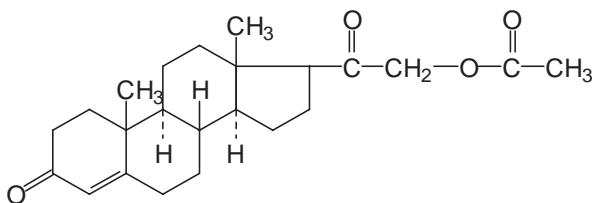
Окрім мідно-гартратного реактиву, як окисники можуть бути використані амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція “срібного дзеркала”), фосфорномолібденова кислота, солі феруму (III).

При окисненні кортикостероїдів етанольним розчином трифенілте-разолію хлориду в присутності розчину тетраметиламонію гідроксиду, як продукт відновлення утворюються забарвлені в червоний колір фар-мазони:



Реакцію використовують для ідентифікації та кількісного визначення методом спектрофотометрії.

### Дезоксикортикостерону ацетат (Desoxycorticosteroni acetatas) Desoxycorticosterone acetate\*



Прегнен-4-ол-21-діону-3,20-21-ацетат

**Ідентифікація:** Відновлює мідно-тарtratний реактив (α-кетольна група); дає червоно-коричнє забарвлення в реакції гідроксатової проби (21-ацетат). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої і подальшому додаванні води з'являється вишневе забарвлення із зеленкувато-коричневою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і струшування нижній шар забарвлюється в жовтий колір, верхній – у зелений (стероїдний цикл).

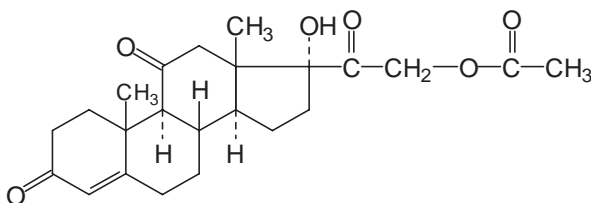
**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

У 0,5 %-ному олійному розчині для ін'єкцій вміст дезоксикортикостерону ацетату визначають фотоколориметричним методом після нагрівання з кислотою фосфорною концентрованою.

**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Для лікування хвороби Аддісона, міастенії, астенії, загальної слабкості м'язів та інших захворювань.

**Кортизону ацетат (Cortisoni acetat)**  
**Cortisone acetate\***



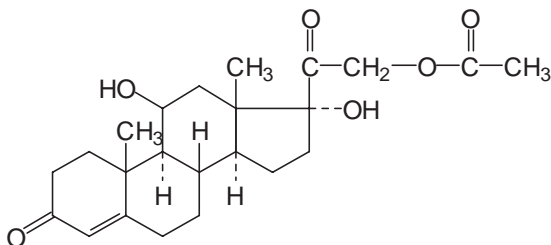
Прегнен-4-діол-17 $\alpha$ ,21-тріону-3,11,20-21-ацетат

**Ідентифікація:** Дає жовте забарвлення з фенолгідазину сульфатом (кетогрупа в положенні 3); відновлює мідно-тарtratний реактив ( $\alpha$ -кетольна група); дає темно-вишневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої поступово з'являється жовте забарвлення (стероїдний цикл); через 15–20 хв. в УФ-світлі спостерігається жовта флуоресценція (відмінність від преднізолону).

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія у спиртовому розчині при  $\lambda = 238$  нм у порівнянні зі стандартним розчином.

**Зберігання.** Лікарські засоби глюкокортикостероїдів зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Гідрокортизону ацетат (Hydrocortisoni acetat) (ДФУ)**  
**Hydrocortisone acetate\***



11 $\beta$ ,17-Дигідрокси-3,20-діоксопрегн-4-ен-21-іл ацетат



**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі і метилхлориді. Плавиться при температурі близько 220° із розкладанням.

**Ідентифікація:**

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої утворюється інтенсивне коричнювато-червоне забарвлення із зеленою флуоресценцією, особливо інтенсивною при перегляді в УФ-світлі. Одержаний розчин додають до води і перемішують; розчин знебарвлюється, а флуоресценція не зникає (стероїдний цикл).

3. Субстанція дає характерну реакцію на ацетил.

4. Нефармакопейні реакції: а) відновлює мідно-тартратний реактив;

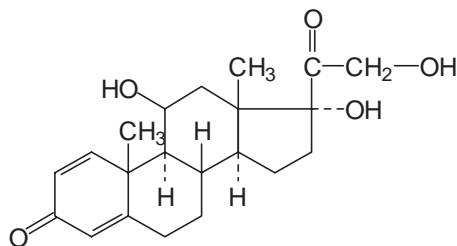
б) з трифенілтетразолію хлоридом у спиртовому середовищі у присутності калію гідроксиду дає червоне забарвлення (α-кетольна група);

в) дає реакцію утворення етилацетату і ацетилгідроксамату фенвму (III) (21-ацетат);

г) з ізоніазидом у присутності кислоти хлористоводневої або фенілгідразину у присутності кислоти сульфатної дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3).

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія. Вміст діючої речовини розраховують методом питомого показника поглинання.

**Преднізолон (Prednisolonum)**



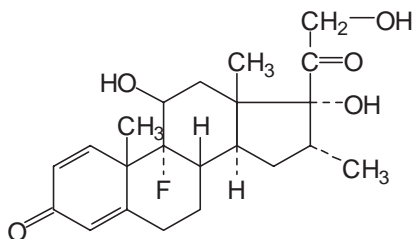
Прегнадієн-1,4-тріол-11β,17α,21-діон-3,20

**Ідентифікація:** Відновлює мідно-тартратний реактив (α-кетольна група); при нагріванні спиртового розчину з фенілгідразину сульфа-

том дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється червоне забарвлення з червоно-коричневою флуоресценцією (при опроміненні УФ-світлом з довжиною хвилі 365 нм); після додавання води забарвлення блідне, в УФ-світлі видно жовту флуоресценцію (стероїдний цикл).

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

### Дексаметазон (Dexamethasonum)

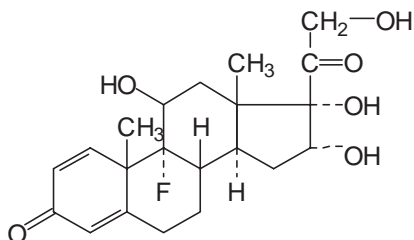


16α-Метил-9α-флюорпреднізолон

**Ідентифікація:** При нагріванні спиртового розчину дексаметазону з фенілгідазину сульфатом з'являється жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої через 5 хв. з'являється слабке червоно-коричнє забарвлення, яке зникає від додавання води (стероїдний цикл). Визначають УФ- та ІЧ-спектральні характеристики, застосовують також метод ТШХ.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

### Триамцинолон (Triamcinolonum)

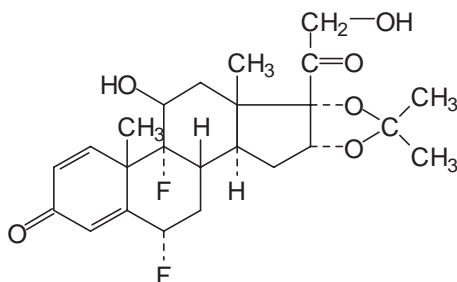


9α-Флюор-16α-гідроксипреднізолон

**Ідентифікація:** Наявність флюору в структурі триамцинолону визначають після спалювання в колбі з киснем за реакцією з торію нітратом у присутності алізаринового червоного в середовищі буферного розчину калію гідрофталату. Паралельно проводять контрольний дослід. Забарвлення в контрольному розчині має бути інтенсивнішим, ніж у досліджуваному. Для ідентифікації використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Флюоцинолону ацетонід (Fluocinoloni acetonidum\*)  
Синафлан (Synaflanum)**

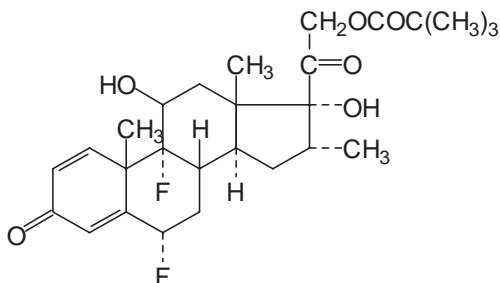


6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -Дифлюор-16 $\alpha$ -гідроксипреднізолон-16,17-ацетонід

**Ідентифікація:** ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

**Кількісне визначення.** Проводять спектрофотометрично за продуктами реакції з трифенілтетразолію хлоридом.

**Флюметазону півалат (Flumetasoni pivalus)**

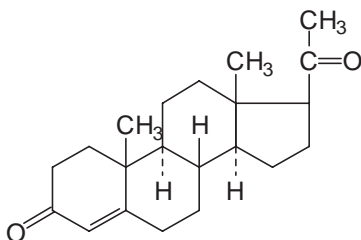


6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -Дифлюор-16 $\alpha$ -метилпреднізолон-21-триметилацетат

## ГЕСТАГЕННІ ГОРМОНИ

Гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) та їх напівсинтетичні аналоги, так само як і кортикостероїди, в більшості випадків мають метильні групи в положеннях 10 і 13, кетогрупу в положенні 3 і ненасичений зв'язок у положенні 4 (однак наявність метильної в 10-му і кетогрупи в 3-му положеннях не обов'язкова). Так само, як і мінералокортикостероїди, гестагени не мають кисневої функції в положенні 11, але, на відміну від них, у положенні 17 замість  $\alpha$ -кетольної групи мають ацетильну або гідрокси- й етинільну (ацетиленову) чи алільну групи (прегнін).

### Прогестерон (Progesteronum)



Прегнен-4-діон-3,20

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі та ефірі, дуже легко розчинний у хлороформі.

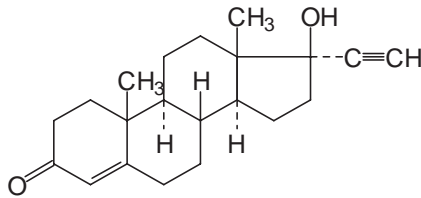
**Ідентифікація:** ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. Розчин прогестерону в кислоті сульфатній концентрованої після додавання води набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу забарвлення зникає (стероїдний цикл). При нагріванні спиртового розчину прогестерону з *m*-динітробензолом і натрію гідроксидом з'являється рожеве забарвлення, що переходить у червоно-коричневе. Для ідентифікації визначають температуру розкладання 2,4-динітрофенілгідразону, отриманого при кількісному визначенні (кетогрупа в положенні 3).

**Кількісне визначення.** Гравіметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином або спектрофотометрія в етанольному розчині при  $\lambda = 241$  нм.

**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Гестагенний лікарський засіб.

## Прегнін (Praegninum) Ethisterone\*



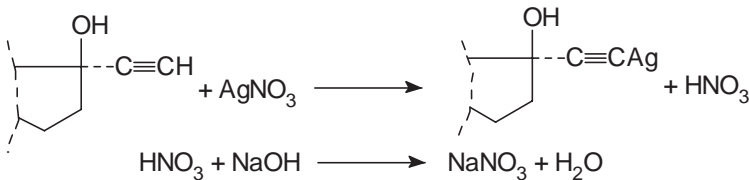
Прегнен-4-ін-20-ол-17β-он-3; або 17α-етинілтестостерон

**Властивості.** Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі та ефірі, малорозчинний у хлороформі.

**Ідентифікація:** ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. При розчиненні прегніну в кислоті сульфатній концентрованій та додаванні води з'являється малинове забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і перемішування нижній шар забарвлюється в оранжевий колір, верхній – майже безбарвний (стероїдний цикл). Визначають температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3).

### Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія за замісником. До розчину речовини в тетрагідрофурані додають розчин аргентуму нітрату й кислоту нітратну, що виділилася, відтитрують розчином натрію гідроксиду за бромкрезоловим зеленим або потенціометрично,  $s = 1$ :



2. Спектрофотометрія у спиртовому розчині при  $\lambda = 241$  нм порівняно зі стандартом.

**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Гестагенний засіб. У 5–6 разів менш активний, ніж прогестерон, але зберігає активність при вживанні таблеток сублінгвально.

## АНДРОГЕННІ ГОРМОНИ І НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАБОЛІЧНІ РЕЧОВИНИ

Андрогенні гормони продукуються чоловічими статевими залозами (тестикулами) в період статевої зрілості. Тестостерон, який є ендogenous чоловічим статевим гормоном, окрім специфічної андрогенної дії, як і всі андрогени, впливає на нітрогенний обмін і може розглядатись як ендogenous анаболічний гормон.

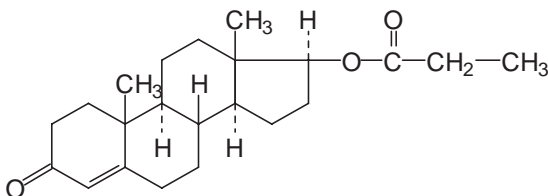
У ході проведених досліджень установлено, що дія тестостерону стає тривалішою після естерифікації аліфатичними кислотами. Естери створюють своєрідне депо в місці введення, з якого вони поступово всмоктуються, в той час як тестостерон досить швидко виводиться з організму нирками. Одним із найбільш активних і стійких при зберіганні естерів тестостерону є тестостерону пропіонат.

Метилтестостерон (17 $\alpha$ -метилтестостерон), хоча за силою дії й поступається тестостерону пропіонату, але не руйнується ферментами шлунково-кишкового тракту і зберігає активність при пероральному прийомі.

Оскільки андрогенна дія є начебто побічною для лікарських речовин, що використовуються як анаболіки, проводилися роботи зі створення сполук з підсиленням анаболічним і зниженим андрогенним ефектом. Так було отримано метандростенолон, який відрізняється від метилтестостерону наявністю додаткового подвійного зв'язку в положенні 1. Його андрогенна дія в 100 разів менша від аналогічної дії тестостерону пропіонату.

Метиландростендіол відрізняється від метилтестостерону наявністю гідроксигрупи в положенні 3 (-діол) і переміщенням подвійного зв'язку з положення 4 в положення 5. Подальшого підсилення анаболічної й ослаблення андрогенної дії вдалося досягти шляхом вилучення метильної групи в положенні 10. Так було синтезовано феноболін (19-нортестостерону фенілпропіонат) – активний, тривалої дії анаболічний стероїд, що проявляє слабкий андрогенний ефект. Після одноразової ін'єкції олійного розчину дія зберігається 7–15 днів.

## Тестостерону пропіонат (Testosteroni propionas)



Андростен-4-он-3-олу-17 $\beta$ -пропіонат

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний у хлороформі, легкорозчинний в етанолі та ефірі.

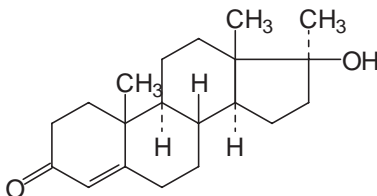
**Ідентифікація:** Встановлюють: температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) і тестостерону, отриманого в результаті лужного гідролізу. Як естер тестостерону пропіонат дає червоно-коричнє забарвлення в реакції гідроксимової проби (17 $\beta$ -пропіонат).

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

**Застосування.** Андрогенний лікарський засіб для лікування клімактеричних, судинних і нервових розладів, а також онкологічних захворювань молочної залози і яєчників у жінок.

## Метилтестостерон (Methyltestosteronum)



17 $\alpha$ -Метиландростен-4-ол-17 $\beta$ -он-3

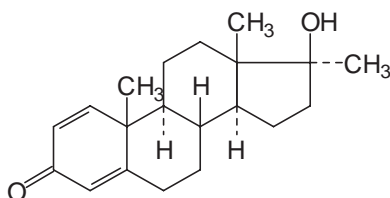
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в ефірі, малорозчинний в оліях, розчинний в ацетоні, легкорозчинний в етанолі.

**Ідентифікація:** При розчиненні метилтестостерону в кислоті сульфатній концентрованої з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води – оранжево-жовте забарвлення з зеленою флуоресценцією (стероїдний цикл). Для ідентифікації визначають також температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) й ацетату (оксигрупа в положенні 17).

**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

**Застосування.** Андрогенний лікарський засіб. У 2–3 рази менш активний, ніж тестостерону пропіонат, але зберігає активність при вживанні всередину і під язик.

### Метандростенолон (Methandrostenolonum) Metandienone\*



17 $\alpha$ -Метиландростадиєн-1,4-ол-17 $\beta$ -он-3

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, допускається наявність слабкого жовтуватого відтінку. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у ефірі, легкорозчинний в етанолі, хлороформі.

**Ідентифікація:** При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється червоне забарвлення (стероїдний цикл). При взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворюється оранжево-червоний осад (кетогрупа в положенні 3).

**Випробування на чистоту.** Наявність домішки сторонніх стероїдів (метилтестостерон) установлюють методом паперової хроматографії або ТШХ. Домішку селену (не більше 0,01 %) – методом спалення в кисні з подальшою спектрофотометрією.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія. У таблетках визначають фотоколориметричним методом за реакцією взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою.

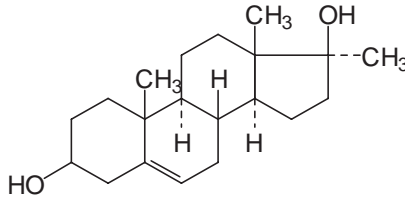




**Зберігання.** У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

**Застосування.** При порушеннях білкового обміну внаслідок важких травм, при коронарній недостатності, виразковій хворобі, інфаркті міокарда.

**Метиландростендіол (Methylandrosterdiolum)  
Methandriol\***



17 $\alpha$ -Метиландростен-5-діол-3 $\beta$ ,17 $\beta$

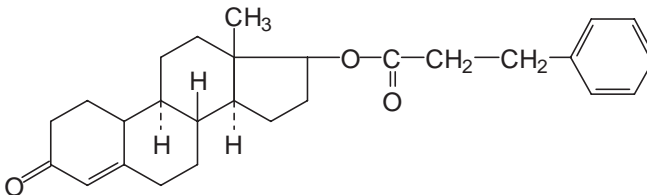
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, важкорозчинний у хлороформі.

**Ідентифікація:** При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється жовто-оранжеве забарвлення з зеленою флуоресценцією; після додавання води розчин забарвлюється в жовто-оранжевий колір (стероїдний цикл). Визначають також температуру плавлення моноацетату.

**Кількісний вміст.** Гравіметрія.

**Зберігання і застосування.** Аналогічно метандростенолону.

**Феноболін (Phenobolinum)  
Nandronolone phenylpropionate\***



17 $\beta$ -Гідрокси-19-нор-4-андростен-3-он-17 $\beta$ -фенілпропіонат,  
або (19-нортестостерону фенілпропіонат)

**Властивості.** Білий, інколи з кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, легкорозчинний у хлороформі та ацетоні.

**Ідентифікація:** Фізико-хімічними методами: температура плавлення (95–99 °С), інфрачервоний спектр і тонкошарова хроматографія.

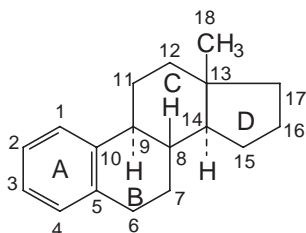
**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Анаболічний стероїд.

## ЕСТРОГЕННІ ГОРМОНИ ТА ЇХ АНАЛОГИ

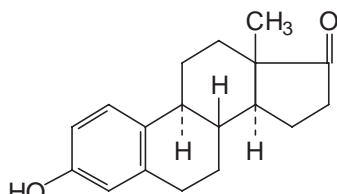
В основі структури естрогенних гормонів лежить вуглеводень естран:



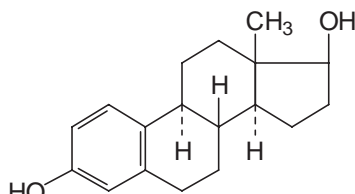
Характерною структурною особливістю естрогенів, яка відрізняє їх від решти стероїдних гормонів, є ароматичне кільце А. В положенні 3 обов'язково присутній фенольний гідроксил. Так само як і феноболін, естрогени не мають метильної групи в положенні 10.

У положенні 17 обов'язково має бути киснева функція – кетогрупа (естрон) або гідроксильна група (естрадіол, етинілестрадіол).

Природними гормонами цього ряду є:



естрон



естрадіол

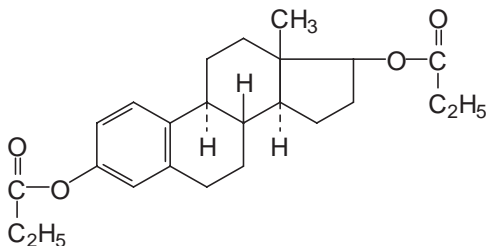
Естрадіол має приблизно вдвічі вищу активність, але швидко інактивується і виводиться з організму.

Естери естрадіолу (бензоат і дипропіонат) повільно всмоктуються, повільно виділяються і проявляють тривалий вплив на організм.

Етинілестрадіол, як і прегнін, має в положенні 17 етинільний радикал. Його введення приводить до значного посилення активності.

Окрім того, етинілестрадіол не руйнується в шлунково-кишковому тракті і ефективний при пероральному прийомі.

### Естрадіолу дипропіонат (Oestradioli dipropionas) Estradiol dipropionate\*



Естратрієн-1,3,5(10)-діолу-3,17β-дипропіонат

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті і оліях.

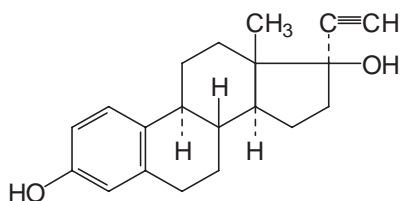
**Ідентифікація:** Фізико-хімічними методами: ІЧ- і УФ-спектрофотометрія.

Після лужного гідролізу виділяють естрадіол, для якого визначають температуру плавлення.

Естрадіолу дипропіонат під дією кислоти сульфатної концентрованої гідролізується з утворенням кислоти пропіонової. Подальше нагрівання в присутності етанолу веде до утворення етилового естеру кислоти пропіонової, який має характерний запах.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, зворотне титрування. Субстанцію гідролізують спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої за фенолфталеїном,  $s = 1/2$ .

## Етинілестрадіол (Aethinyloestradiolum) Ethinylestradiol\*



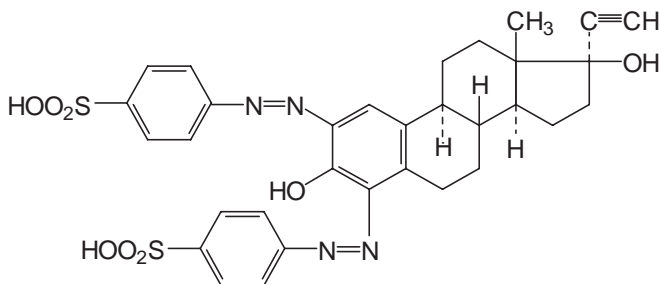
17 $\alpha$ -Етинілестратрієн-1,3,5(10)-діол-3,17 $\beta$

**Властивості.** Білий або кремувато-білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у розчинах гідроксидів лужних металів, розчинний у спирті, хлороформі, легкорозчинний в ацетоні, діоксані та ефірі.

**Ідентифікація:** При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої – з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією у відбитому світлі (стероїдний цикл). При додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату і води розчин темніє і випадає червонувато-коричневий осад. Для ідентифікації використовують ІЧ- і УФ-спектрофотометрію, а також ТШХ.

Визначають температуру плавлення бензоату (фенольний гідроксил).

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія за замісником (див. *прегнін*), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі біс-діазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



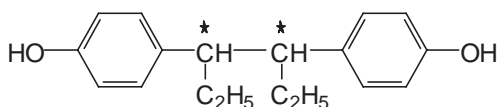
**Зберігання.** У захищеному від світла місці.

**Застосування.** Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу протизаплідних таблеток.

## СИНТЕТИЧНІ СПОЛУКИ ЕСТРОГЕННОЇ ДІЇ

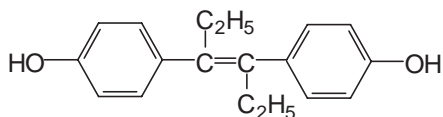
Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і серед ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, здатним утворювати гідрогенні зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками. Для проявлення естрогенної дії має значення відстань між функціональними групами. Встановлено, що відстань між гідроксильними групами (в положенні 3 і 17) у естрадіолу дорівнює 1,1 нм, у мезо-форми синестролу – 1,2 нм, у *транс*-ізомера діетилстильбестролу – 1,22 нм. Разом із тим *цис*-ізомер діетилстильбестролу, відстань між гідроксилами в якого складає 0,75 нм, фізіологічно неактивний.

### Синестрол (Synoestrolum)



Мезо-3,4-ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексан

### Діетилстильбестрол (Diaethylstilboestrolum)



*транс*-3,4-Ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексен-3

**Властивості.** Синтетичні естрогени (синестрол і діетилстильбестрол) – це білі кристалічні порошки (синестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Практично нерозчинні або дуже мало розчинні у воді. Синестрол легко розчинний в етанолі, діетилстильбестрол малорозчинний у хлороформі.

### Ідентифікація:

1. При взаємодії хлороформного розчину синестролу з кислотою сульфатною концентрованою в присутності формаліну шар хлороформу забарвлюється у вишнево-червоний колір (фенільні радикали). Розчин діетилстильбестролу в кислоті сульфатній концентрованій має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розбавлення водою.

2. При додаванні бромної води до розчину синестролу в кислоті оцтовій льодяній виділяється осад жовтого кольору (див. кількісне визначення). Діетилстильбестрол з бромною водою в присутності рідкого фенолу при нагріванні утворює смарагдово-зелене забарвлення; після додавання декількох крупинок цукру і нагрівання забарвлення переходить у темно-блакитне, а потім – у коричнювато-вишневе.

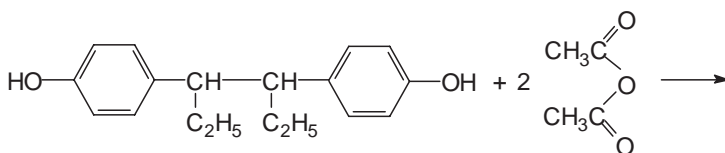
3. Наявність фенольних гідроксилів у молекулах лікарських речовин можна виявити за допомогою феруму (III) хлориду. АНД рекомендує цю реакцію для ідентифікації діетилстильбестролу, спиртові розчини якого забарвлюються в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

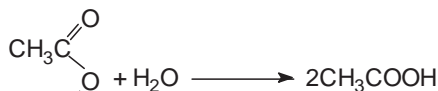
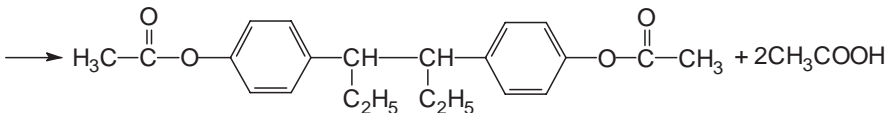
4. Для ідентифікації і кількісного визначення використовують УФ-спектрофотометрію.

5. Ідентифікувати і кількісно визначити синтетичні естрогени можна реакцією естерифікації. При взаємодії синестролу і діетилстильбестролу з оцтовим ангідридом чи бензоїлхлоридом утворюються діацетати (дибензоати), які мають характерну температуру плавлення.

### Кількісне визначення:

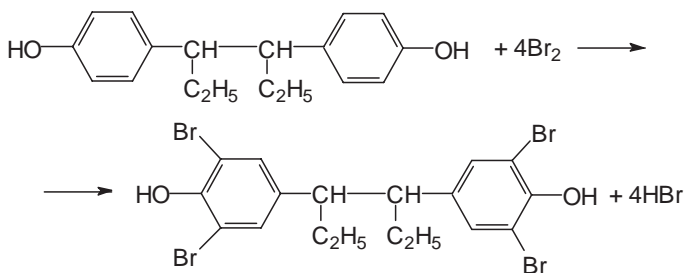
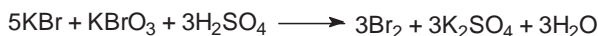
1. Метод ацетилювання. Ґрунтується на отриманні естерів (діацетильних похідних) при нагріванні з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють в кислоту оцтову і відтитрують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн,  $s = 1/2$ . Паралельно проводять контрольний дослід. Хімізм цього процесу при визначенні синестролу:



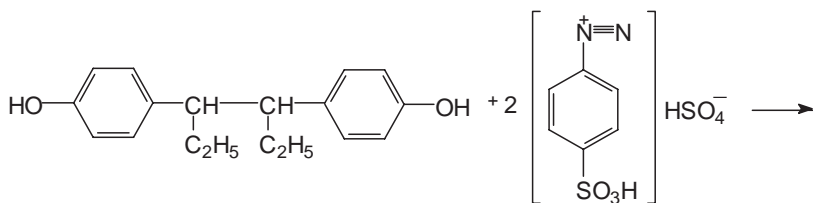


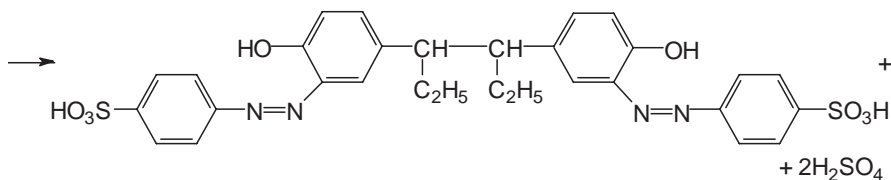
Аналогічний процес відбувається при визначенні діетилстильбестролу.

2. Кількісне визначення синестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом,  $s = 3/4$ :



3. Синестрол і діетилстильбестрол можна визначити фотометрично за реакцією азосполучення з діазотованою сульфаніловою кислотою:



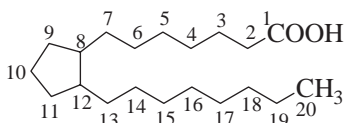


**Зберігання.** У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Застосування.** За фармакологічною дією вони близькі до природних гормонів. При пероральному прийомі не руйнуються в шлунково-кишковому тракті, швидко всмоктуються. Призначають у вигляді таблеток по 2 мг і внутрішньом'язово у вигляді олійних розчинів (0,1 і 2–3 % -них) для лікування злоякісних новоутворень.

## ПРОСТАГЛАНДИНИ

Простагландини – біологічно активні речовини, що містяться в різних органах і тканинах організму (крові, легенях, нирках, кишечнику, матці та ін.). Вони є своєрідними внутрішньоклітинними гормонами, які впливають на багато функцій організму. Простагландини – це безнітрогенні сполуки, в основі будови яких лежить протаноева кислота:



Подібно до вітамінів, простагландини поділяють на групи зі схожою хімічною структурою. Кожна з них має латинський індекс E, F, A, B (скорочене написання ПГЕ, ПГФ, ПГА, ПГВ).

**Добування.** Методи отримання можна поділити на три групи.

1. Екстракція з тваринних джерел (сім'яної рідини, тваринних тканин та ін.).
2. Біосинтез із попередників – поліненасичених жирних кислот у присутності відповідних ферментів.
3. Синтетичні методи добування простагландинів.

**Властивості.** Виділені у вигляді індивідуальних сполук простагландини – це білі кристалічні речовини, які добре розчиняються в органічних розчинниках. Для дослідження хімічної будови простагландинів ви-





користовують УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, рентгеноструктурний аналіз.

**Ідентифікація:** Для аналізу простагландинів широко застосовують різноманітні види хроматографії: колонкову, паперову, тонкошарову, газорідинну (ГРХ) та ін. Особливо ефективно для кількісного аналізу поєднання ГРХ і мас-спектрометрії.

Для оцінки фізіологічної активності та вмісту простагландинів у тканинах застосовують біологічні методи, що ґрунтуються на їх здатності впливати на гладку мускулатуру (шлунка, кишечника, матки), кров'яний тиск та інші функції.

**Застосування.** Простагландини впливають на скоротливу активність гладкої мускулатури, функції нервової і серцево-судинної систем, кровообігу, підтримують тонус сечовивідних шляхів і сечового міхура, проявляють бронхолітичну і бронхозвужуючу дію, беруть участь у процесах запалення. Простагландини E1 і E2 впливають на функцію бронхів; ПГЕ гальмує секрецію шлункового соку, групи ПГЕ і ПГФ викликають скорочення мускулатури матки; ПГА1 і ПГА2, діючи на судини, знижують артеріальний тиск.

## **Лікарські речовини з групи антибіотиків та їх напівсинтетичні аналоги**

---

Антибіотики – це хіміотерапевтичні речовини, які продукуються різноманітними мікроорганізмами, рослинами, тваринами в процесі їх життєдіяльності, а також їх синтетичні аналоги і похідні, що мають здатність убивати чи вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань (бактерій, вірусів, грибів, найпростіших) або затримувати розвиток злоякісних пухлин.

Явище антагонізму мікроорганізмів відкрив Л. Пастер у 80-ті роки ХІХ сторіччя, вивчаючи властивості плісняви роду *Penicillium notatum*.

Англійський вчений А. Флемінг у 1928 році виявив у плісняви антибіотичні властивості. Чистий антибіотик – пеніцилін – виділили вчені Х. Флорі й Дж. Чейн у 1934–1940 роках.

Існує декілька принципів класифікації антибіотиків:

- за видами продуцента;
- залежно від характеру біологічної дії;
- за хімічною структурою.

Найбільш досконала – хімічна класифікація, яка дозволяє вивчати залежність між хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями і дією антибіотиків, розробляти способи контролю якості антибіотиків, виходячи з особливостей структури.

За хімічною класифікацією виділяють:

1. Антибіотики аліцикличної будови (група тетрациклінів, їх напівсинтетичні аналоги та ін.).
2. Антибіотики ароматичного ряду (група левоміцетину).
3. Антибіотики гетероцикличної структури (пеніциліни, їх напівсинтетичні аналоги; цефалоспорини та ін.)
4. Антибіотики глікозидної будови:
  - стрептоміцини;
  - аміноглікозиди (канаміцини, неоміцини, гентаміцини, мономіцини);
  - лінкоміцини;
  - макроліди (еритроміцини й олеандоміцини);
5. Анзаміцини (рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги).
6. Полієнові антибіотики з глікозидоподібною структурою (ністатин, амфотерицин, мікогептин).
7. Антибіотики поліпептидної будови (граміцидини, поліміксини та ін.).
8. В окрему групу виділяють протипухлинні антибіотики:
  - похідні ауреолової кислоти;
  - антрацикліни;
  - похідні хінолін-5,8-діону;
  - актиноміцини.

Широке використання антибіотиків як лікарських засобів у медицині, ветеринарії, різноманітних галузях сільського господарства, харчової і консервної промисловості сприяло створенню особливої галузі виробництва – промисловості антибіотиків.

Існуючі способи добування антибіотиків можна поділити на три групи:

1. *Мікробіологічний синтез* на основі плісняв (*Penicillium*) або променистих (*Streptomyces*) грибів. Цим способом отримують антибіо-

тики тетрациклінового ряду, природні пеніциліни, антибіотики глікозидної будови, макроліди та ін.

Добування антибіотиків мікробіологічним синтезом ґрунтується на біосинтезі, який здійснюється в клітині мікроорганізму. Цей метод включає такі основні етапи:

- підбір високопродуктивних штамів продуцентів;
- підбір живильного середовища;
- процес біосинтезу (ферментації);
- виділення і очистка антибіотика.

2. *Хімічний синтез* (левоміцетин і його похідні).

3. *Сполучення мікробіологічного і хімічного синтезу*. Для добування напівсинтетичних антибіотиків на основі трансформації молекул природних антибіотиків (напівсинтетичні тетрацикліни, пеніциліни, цефалоспорины та ін.)

Для аналізу антибіотиків використовують біологічні, хімічні, фізичні і фізико-хімічні методи.

Біологічні методи кількісного аналізу антибіотиків ґрунтуються на порівняльній оцінці їх здатності пригнічувати розвиток тест-культури мікроорганізмів. Активність встановлюють дифузним або турбідиметричним методами.

Найбільш широко використовують метод дифузії в агар, який полягає в порівнянні дії певних концентрацій досліджуваного і стандартного зразків антибіотика на тест-мікроорганізм. Після завершення інкубації вимірюють діаметри зон затримки росту тест-мікроорганізму.

Розрахунок біологічної активності проводять за стандартною кривою, заздалегідь побудованою на основі результатів визначення п'яти концентрацій стандартного зразка антибіотика.

Біологічну активність антибіотиків виражають в одиницях дії (ОД).

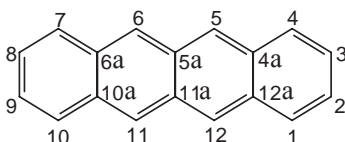
ОД – це мінімальна кількість антибіотика, яка пригнічує розвиток тест-мікроорганізму в певному об'ємі живильного середовища. Кількість грамів діючої речовини в 1 ОД для різних антибіотиків різна.

Середнє значення активності, знайдене біологічним методом, дещо нижче, ніж теоретична активність. У відповідній АНД наводяться значення теоретичної активності і нижня допустима межа активності досліджуваного антибіотика, ОД/мг.

Останніми роками розроблено швидкі біологічні методи визначення антибіотиків: модифікований метод дифузії в агар; уреазний метод (простий, доступний, але менш точний); ферментативний і радіоімунний методи (найбільш точні, але потребують наявності радіоактивних речовин і особливих умов при роботі з ними).

## Антибіотики аліциклічної будови та їх напівсинтетичні аналоги (тетрацикліни)

В основі їх хімічної структури лежить частково гідроване ядро тетрацену (нафтацену):

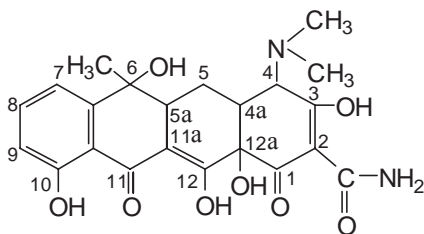


**Отримання.** Добувають лікарські речовини антибіотиків тетрациклінового ряду зі штамів: *Streptomyces rimosus* і *Streptomyces aureofaciens*.

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги.

### ПРИРОДНІ ТЕТРАЦИКЛІНИ

#### Тетрациклін (Tetracyclinum)



4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

У медичній практиці застосовується у вигляді основи або гідрохлориду (*Tetracyclini hydrochloridum*).



Відомі також комбіновані лікарські засоби:

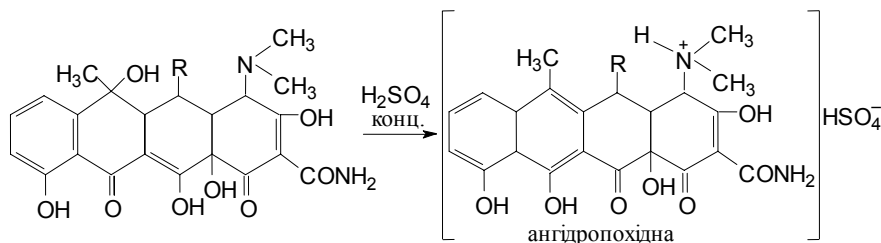
- олететрин (тетрациклін + олеандоміцин) або сигмаміцин;
- вітациклін (тетрациклін + вітаміни С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>).

**Властивості.** За фізичними властивостями тетрацикліни – кристалічні речовини жовтого або світло-жовтого кольору, без запаху, гіркі на смак. Їх розчини в кислоті хлористоводневій обертають площину поляризації променя вліво.

Тетрацикліни-основи малорозчинні у воді, а солі – добре розчинні. У спирті всі лікарські речовини групи тетрациклінів важкорозчинні, але, завдяки амфотерним властивостям, легкорозчинні в розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Основні властивості зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислі – фенольного гідроксилу в положенні 10 і енольних у 3 і 12.

### Ідентифікація:

1. Реакції з кислотою сульфатною концентрованою – утворюються ангідропохідні тетрацикліну, які мають специфічне забарвлення:



2. УФ-спектрофотометрія. Визначають максимуми і мінімуми поглинання і розраховують питомий показник поглинання.

3. Визначення питомого обертання.

4. Утворення забарвлених комплексних солей у спиртовому середовищі з феруму (III) хлоридом – коричневе або червоно-коричневе забарвлення (фенольний гідроксил у положенні 10).

5. Утворення забарвлених комплексів із солями купруму (II), цинку.

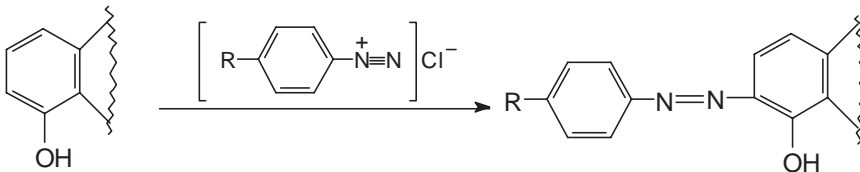
6. Хлористоводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлориди.

7. Метод ТШХ у порівнянні зі стандартом.

8. Утворення в певних умовах флуоресціюючих продуктів.

9. В експрес-аналізі лікарських засобів тетрациклінового ряду використовують кольорові реакції з натрію нітропрусидом, *n*-диметиламінобензальдегідом, з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактивом Несслера), діазореактивом.

Утворення азобарвника можливе за рахунок наявності фенольного гідроксилу:



### Кількісне визначення:

1. Антибіотики тетрациклінового ряду кількісно визначають біологічним методом дифузії в агар. При цьому 1 мкг = 1 ОД, відтак 1,0 г речовини = 1000000 ОД.

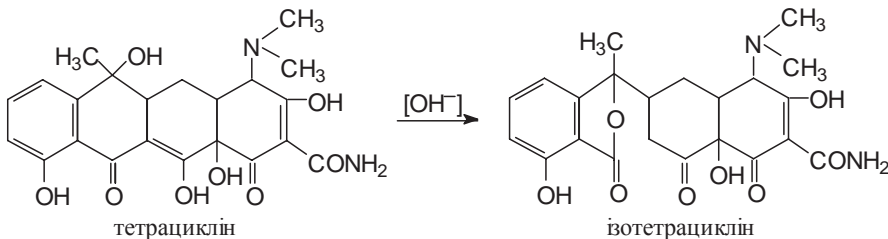
2. Спектрофотометрія в УФ-області, фотоколориметрія і флуориметрія.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі, в склянках із темного скла.

При зберіганні антибіотиків групи тетрацикліну спостерігається зміна кольору – потемніння в результаті утворення домішок ангідротетрацикліну і 4-епіангідротетрацикліну та продуктів їх перетворення. Ці речовини більш токсичні, ніж вихідні лікарські засоби.

Водні розчини солей лікарських речовин тетрациклінового ряду поступово мутніють внаслідок випадіння основ.

У слабокислому середовищі розчини гідрохлоридів відносно стійкі, але в розчинах кислот і лугів вони легко руйнуються. Наприклад, у лужному середовищі утворюються ізотетрациклінові похідні:



**Застосування.** Лікарські засоби тетрациклінового ряду використовуються як антибіотики широкого спектру дії при пневмонії, дизентерії, гонорей, тифі та інших інфекційних захворюваннях.

Призначають зазвичай всередину у вигляді таблеток, капсул, суспензій, рідше для внутрішньом'язових ін'єкцій. Зовнішньо – у вигляді мазей для лікування опіків, флегмон і очних захворювань.

Доксицикліну гідрохлорид високоефективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (bronхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію (1–2 прийоми на добу). Метацикліну гідрохлорид краще всмоктується при пероральному прийомі (капсули), довше зберігається в крові й ефективний при лікуванні гонорей. Слід відзначити, що хоча антибіотики цієї групи викликають перехресну стійкість, все ж мікроорганізми до них звикають менше, ніж до пеніцилінів.

*Побічна дія.* Утворюють комплекси з іонами кальцію, феруму і тому можуть відкладатися в кістках, емалі зубів. Через це не рекомендують прийом тетрациклінів дітям і вагітним жінкам.

При прийомі цих лікарських засобів не слід вживати молочні продукти, препарати феруму й антациди, які містять солі алюмінію, магнію, кальцію.

Напівсинтетичні тетрацикліни менш токсичні, бо швидше всмоктуються і швидше виводяться з організму.

---

## Антибіотики ароматичного ряду

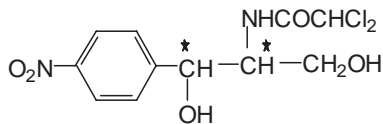
У медичній практиці з антибіотиків, які мають ароматичну структуру, застосовують левоміцетин, або хлорамфенікол, який було виділено в 1947 році з культуральної рідини актиноміцета *Streptomyces venezuelae*, а в 1949 році встановлено його хімічну структуру.

Левоміцетин був першим антибіотиком, який почали добувати хімічним синтезом, у той час як більшість антибіотиків добувають біосинтезом.

Як лікарські засоби використовують левоміцетин, левоміцетину стегарат, левоміцетину сукцинат розчинний.

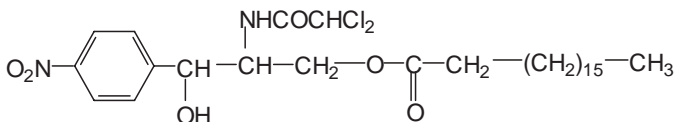


**Левоміцетин (Laevomycetinum)  
Хлорамфенікол (Chloramphenicol)\***



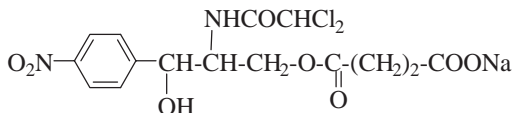
*D*-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3

**Левоміцетину стеарат (Laevomycetini stearas)**



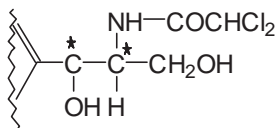
*D*-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3-3-стеарат

**Левоміцетину сукцинат розчинний  
(Laevomycetini succinas solubile)**

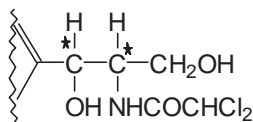


*D*-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3-3-сукцинат натрію

Молекула левоміцетину має 2 асиметричних атоми карбону, і тому можливо існування чотирьох ізомерів: *D*- і *L*-*трео*-, *D*- і *L*-*еритро*-, які відрізняються просторовим розташуванням функціональних груп:



*трео*-ізомер



*еритро*-ізомер

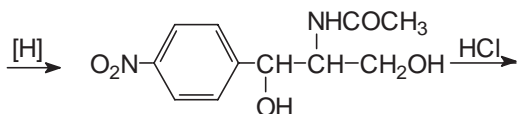
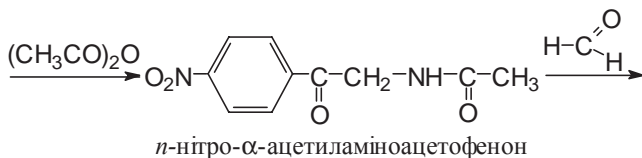
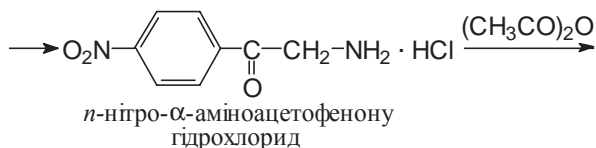
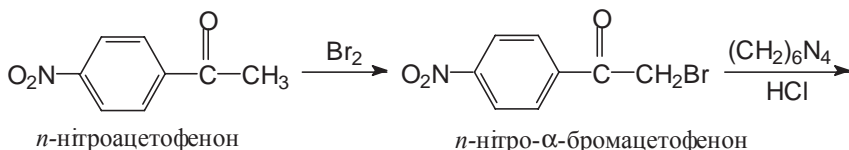
Цей вид ізомерії спостерігається також в ефедрині.

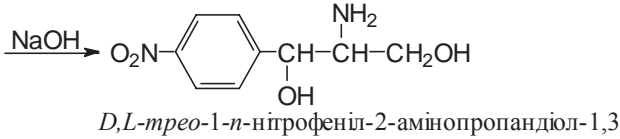
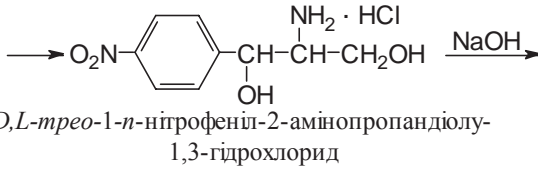
Левоміцетин є лівообертальним *трео*-ізомером *D* ряду.

Суміш *D*(-) і *L*(+) *трео*-ізомерів левоміцетину – це рацемат, оптично неактивна речовина, відома під назвою синтомідин (має 50 % фізіологічної активності левоміцетину).

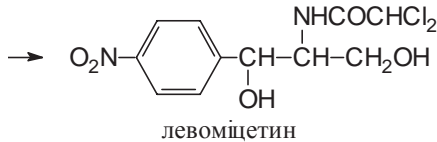
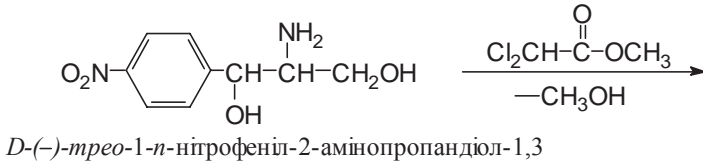
*Еритро*-форми в медицині не використовуються, оскільки є токсичними речовинами.

**Добування.** Левоміцетин синтезують з *n*-нітроацетофенону, виділяючи на певних етапах синтезу необхідні ізомери:





Отриману так звану основу левоміцетину розділяють на оптичні антиподи послідовною кристалізацією з водного розчину або з використанням *D*-винної кислоти. Потім виділений *D*-*трео*-ізомер ацилюють метиловим ефіром дихлороцтової кислоти й отримують левоміцетин:



**Властивості.** Левоміцетин і його стеарат – це білі з жовтуватим або жовтувато-зеленим відтінком кристалічні речовини без запаху.

Левоміцетину сукцинат розчинний – біла або з ледь жовтуватим відтінком пориста маса зі слабким специфічним запахом.

Левоміцетин гіркий на смак. Малорозчинний у воді, легко розчинний у спирті.

Левоміцетину сукцинат розчинний – гіркий на смак. Дуже легко розчиняється у воді, малорозчинний у спирті, гігроскопічний.

Левоміцетину стеарат не має смаку. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, у всіх розчинниках утворює мутні розчини.

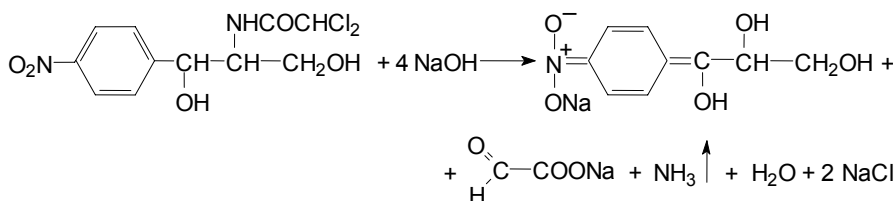
5 %-ні розчини в спирті мають питоме обертяння: від +18° до +21° (левоміцетин) і від +15° до +20° (левоміцетину стеарат), від -11 до -12,6° (левоміцетину сукцинат у суміші метанолу, води і кислоти хлористоводневої).

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

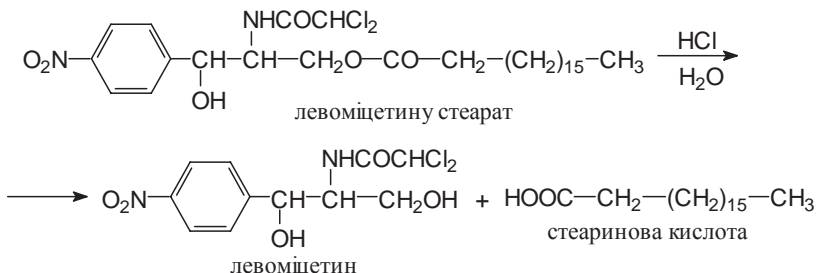
2. Використовують реакції гідролітичного розщеплення в кислому або лужному середовищі з подальшою ідентифікацією утворених продуктів.

Так, при нагріванні левоміцетину з розчином натрію гідроксиду спочатку виникає жовте забарвлення, що переходить у червоно-оранжеве (внаслідок утворення ацинітроформи), а при подальшому нагріванні утворюється цегляно-червоний осад і з'являється запах амоніаку:



Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті підтверджують наявність хлоридів.

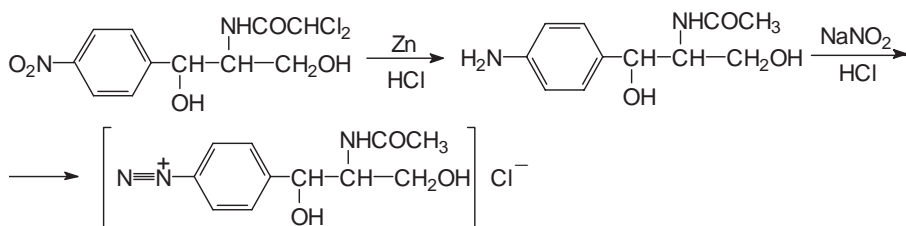
3. Левоміцетину стеарат при нагріванні з кислотою хлористоводневою концентрованою гідролізується – утворюється стеаринова кислота, яка спливає на поверхню у вигляді маслянистих крапель, що тверднуть при охолодженні:





## Кількісне визначення.

1. Нітритометрія після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи цинковим пилом у кислому середовищі,  $s = 1$ :

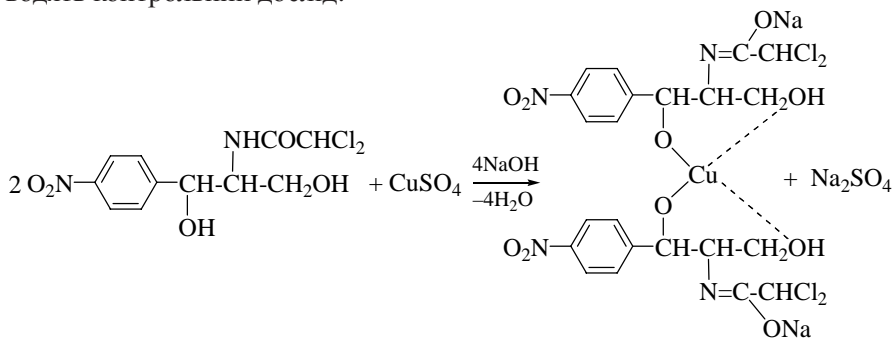


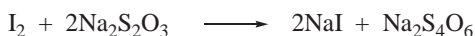
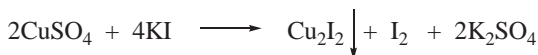
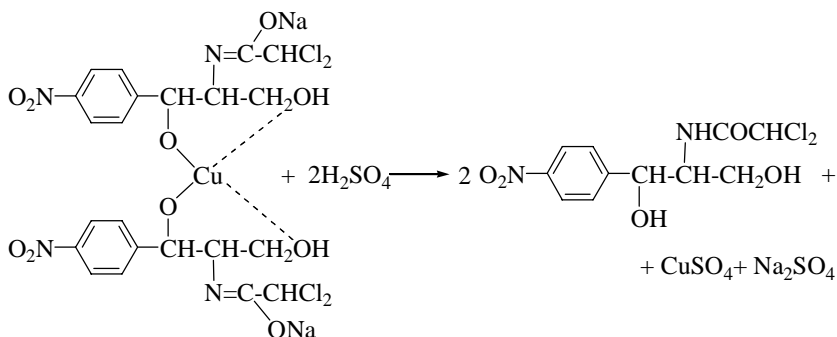
2. Метод рідинної хроматографії.

3. Спектрофотометрія при  $\lambda = 278$  нм (левоміцетин), 272 нм (левоміцетину стеарат) і 275 нм (левоміцетину сукцинат розчинний).

4. Куприметрія, пряме титрування. Метод ґрунтується на утворенні розчинної комплексної сполуки левоміцетину з купруму (II) сульфатом у лужному середовищі. Титрант – 0,01 М розчин купруму (II) сульфату (свіжоприготований), індикатор – мурексид. Титрування ведуть від фіолетового до коричнево-червоного забарвлення, однакового із забарвленням контрольного досліду,  $s = 2$ .

5. Купрійодометрія, пряме титрування за замісником. До розчину левоміцетину у лужному середовищі додають розчин купруму (II) сульфату. Осад купруму (II) гідроксиду відфільтровують, у фільтраті розчинний куприлевоміцетиновий комплекс руйнують дією кислоти сульфатної з утворенням еквівалентної кількості купруму (II) сульфату, яку визначають йодометрично, індикатор – крохмаль,  $s = 2$ . Паралельно проводять контрольний дослід:





6. Аргентометрія ( $s = 1/2$ ) або меркуриметрія ( $s = 1$ ). Методи ґрунтуються на гідролізі левоміцетину у лужному середовищі в присутності гідрогену пероксиду, в результаті якого утворюються 2 молекули натрію хлориду, котрі визначають аргентометрично за Фольгардом або меркуриметрично з індикатором дифенілкарбазидом.

7. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу левоміцетину. Експериментально встановлено, що  $s = 1/3$ .

8. Броматометрія, зворотне титрування,  $s = 1,5$ .

9. Ацидиметрія у неводному середовищі після кислотного гідролізу,  $s = 1$ .

10. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.

**Зберігання.** У закупореній тарі, у склянках із темного скла.

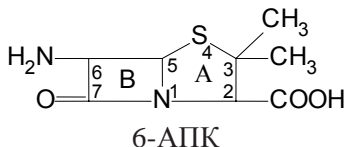
**Застосування.** Левоміцетин належить до антибіотиків широкого спектра дії, застосовується для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та інших інфекційних захворювань. Курс лікування 8–10 днів. У дитячій практиці використовують левоміцетину стеарат, який не має гіркої смаку.

**Побічні ефекти.** Порушує функцію кровотворних органів, тому при лікуванні левоміцетином необхідний аналіз крові. Може викликати дисбактеріоз.

# Антибіотики гетероциклічної структури

## Пеніциліни

В основі молекули пеніцилінів лежить 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК), яка складається з конденсованих тiazолідинового (А) і β-лактамного (В) циклів:



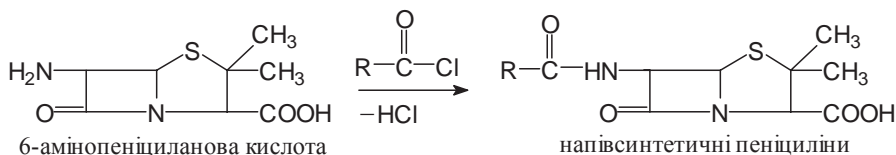
**Добування.** Природні пеніциліни отримують мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

Для проявлення біологічної активності велике значення має β-лактамний цикл, який дуже нестійкий у кислому і лужному середовищах.

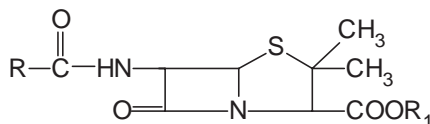
Пеніцилін стоїть біля витоків ери антибіотиків, і у зв'язку з широким використанням зараз 80–90 % штамів стафілококів виробили до нього стійкість, продукуючи фермент пеніциліназу, яка розщеплює β-лактамний цикл.

Ураховуючи це і той факт, що пеніциліни найменш токсичні порівняно з іншими антибіотиками, проводиться пошук напівсинтетичних пеніцилінів на основі 6-АПК.

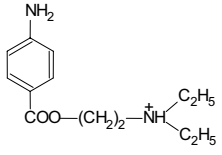
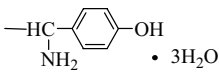
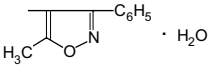
Напівсинтетичні пеніциліни – це ацильні похідні 6-АПК. Ацилюючими агентами є хлорангідриди відповідних карбонових кислот:



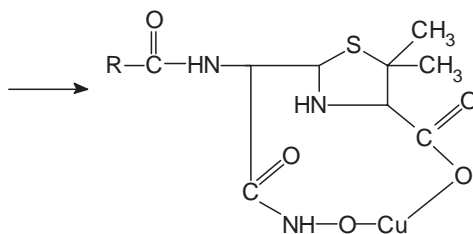
У медичній практиці використовують такі лікарські засоби пеніцилінів загальної формули:





<b>Природні пеніциліни</b>		
<b>R</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>Назва лікарського засобу</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Na(K)	Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль (ДФУ) Benzylpenicillinum natricum (kalicum) Benzylpenicillin sodium* (potassium*) Натрію (калію) (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенілацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	Феноксиметилпеніцилін Phenoxymethylpenicillinum (Penicillium V – пеніцилін фау)
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		Бензилпеніциліну новокаїнова сіль Benzylpenicillinum novocainum
<b>Напівсинтетичні пеніциліни</b>		
$-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Na	Ампіциліну натрієва сіль (ДФУ) Ampicillinum natricum Ampicillin sodium* Натрію (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
 $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	H	Амоксициліну тригідрат (ДФУ) Amoxicillinum trihydricum Amoxicillin trihydrate* (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота
 $\cdot \text{H}_2\text{O}$	Na	Оксациліну натрієва сіль Oxacillinum natrium Натрієвої солі 3-феніл-5-метил-4-ізоксазолілпеніциліну моногідрат
$-\underset{\text{COONa}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	Na	Карбеніциліну динатрієва сіль Carbencillinum dinatrium Динатрієва сіль 6-[-2-карбокси-2-фенілацетамідо]-пеніциланової кислоти





б) реакція з хромотроповою кислотою в присутності кислоти сульфатної концентрованої, яка є розрізнявальною, оскільки кожен пеніцилін дає продукт характерного забарвлення (бензилпеніциліни дають коричневе забарвлення, ампіцилін – фіолетове і т. д.);

в) визначення органічно пов'язаного сульфур після перетворення в сульфід-іон при сплавленні з гідроксидами лужних металів;

г) визначають температуру плавлення N-етилпіперидинової солі бензилпеніциліну (для природних пеніцилінів);

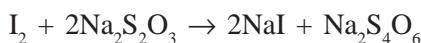
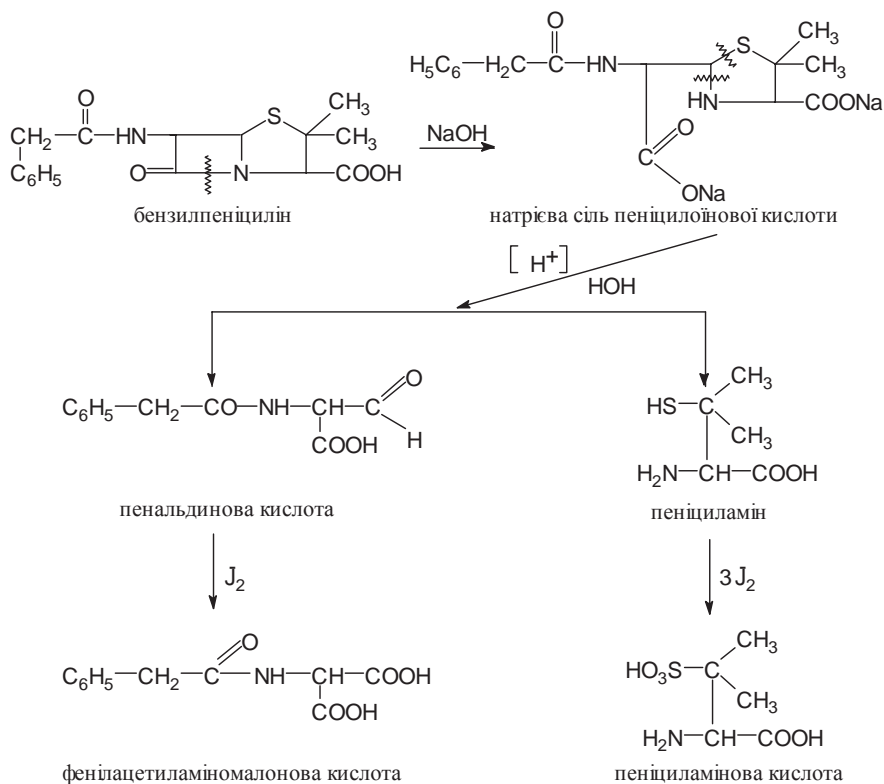
д) реакція на залишок  $\alpha$ -амінокислоти (ампіцилін, амоксицилін) – при нагріванні з розчином нінгідрину спостерігається фіолетове забарвлення.

**Випробування на чистоту.** Вимірюють оптичну густина розчинів природних пеніцилінів при довжині хвилі 264, 280 і 325 нм. Специфічні домішки визначають методом рідинної хроматографії; залишкові кількості органічних розчинників – методом газової хроматографії. Визначають також пірогени, аномальну токсичність і стерильність.

#### **Кількісне визначення.**

1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).
2. Мікробіологічним методом дифузії в агар (відтворність результатів – 5–10 %).
3. Хімічним методом у два етапи:
  - а) визначення суми пеніцилінів;
  - б) визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

Суму пеніцилінів для лікарських засобів природних пеніцилінів визначають йодометричним методом, суть якого полягає в тому, що продукти лужного гідролізу пеніциліну здатні окиснюватися йодом у присутності ацетатного буферу з рН = 4,5 (хімізм на прикладі бензилпеніциліну):



Паралельно проводять контрольний дослід з аліквотою розчину досліджуваної речовини, яку не піддають лужному гідролізу,  $s = 1/4$ .

Формула розрахунку результатів визначення суми пеніцилінів, %:

$$\% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot 100}{5 \cdot m}$$

де:

V – різниця в об'ємах 0,01 M розчину натрію тіосульфату, витрачених у контрольному й основному досліді, мл;

T – кількість грамів стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну або феноксиметилпеніциліну у перерахунку на хімічно

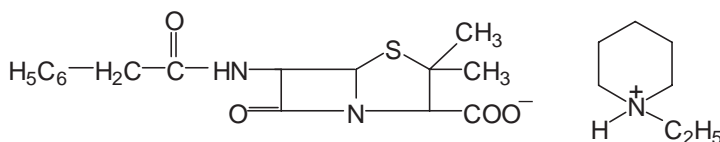
чисту речовину, яка відповідає 1 мл 0,01 М розчину йоду – знаходимо за таблицею фармакопеї з урахуванням температури;  
 К – коефіцієнт поправки 0,01 М розчину натрію тіосульфату;  
 С – коефіцієнт перерахунку стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну на пеніцилін, що досліджується, зазначений у відповідній фармакопейній статті;

m – наважка, г;

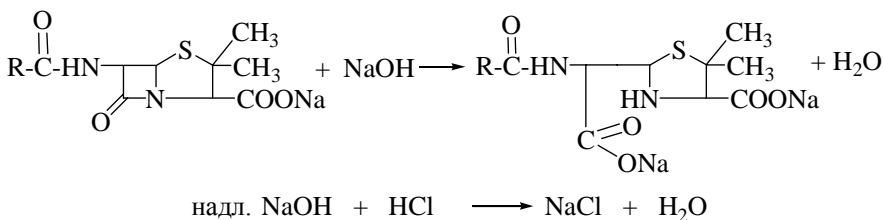
100/5 – розведення.

Цей метод дає дещо завищені результати.

Визначення вмісту бензилпеніциліну проводиться гравіметричним методом за реакцією утворення N-етилпіперидинової солі:



Суму пеніцилінів у напівсинтетичних лікарських речовинах визначають алкаліметрично методом зворотного титрування, з контрольним дослідом, індикатор – фенолфталеїн, s = 1:



4. Спектрофотометричне визначення напівсинтетичних пеніцилінів.

**Зберігання.** У сухому місці при кімнатній температурі.

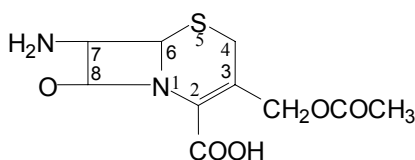
**Застосування.** Природні пеніциліни впливають на грамозитивні мікроорганізми і використовуються для лікування пневмоній, гонореї, сифілісу, гнійних інфекцій, дифтерії, скарлатини. Їх не можна приймати *per os*, оскільки в кислому середовищі відбувається інактивація (стійкими в кислому середовищі є феноксиметилпеніцилін і напівсинтетичні пеніциліни).

Природні пеніциліни руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають ширший спектр дії.

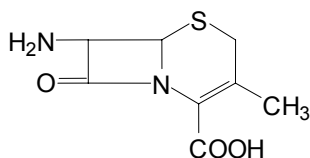
*Побічна дія.* Пеніциліни можуть викликати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

## Цефалоспорины

Цефалоспорины також належать до антибіотиків гетероциклічної структури і є похідними 7-аміноцефалоспоронової кислоти (7-АЦК) і 7-амінодезацетоксицефалоспоронової кислоти (7-АДЦК).



7-АЦК



7-АДЦК

В основі структури цефалоспоринів лежить конденсована система, яка складається з  $\beta$ -лактамного і дигідротіазинового циклів.

Плісеневі гриби *Cephalosporium salmosynnematum* і актиноміцети продукують природний антибіотик – цефалоспорин С, який не знайшов застосування в медицині через низьку активність.

Цефалоспорин-С є джерелом добування напівсинтетичних цефалоспоринів.

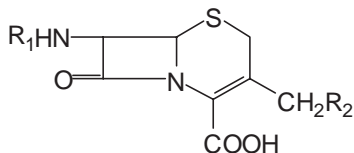
На основі 7-АДЦК синтезовано цефалексин, цефалоридин та ін., а 7-АЦК – цефалотин, цефалогліцин та ін.

У медичній практиці використовують сучасні напівсинтетичні цефалоспорины **трьох поколінь**:

1. Цефалотин, цефалоридин (цепорин Ю), цефалексин (цепорекс Ю), цефалогліцин, цефазолін (цефамезин, кефзол Ю).
2. Цефуроксим, цефокситим, цефепірін.
3. Цефтріаксон, цефтазидим, цефметазол, цефатаксим.

Вважають, що антибіотична активність цефалоспоринів зумовлюється наявністю  $\beta$ -лактамного циклу, індуктивним ефектом ацильного замісника і стеричним ефектом молекули.

Загальна формула лікарських засобів групи цефалоспоринів:



Похідні 7-АДЦК		
Назва лікарського засобу	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	2	3
Цефалексин (ДФУ) Cefalexinum Cefalexin* (6R,7R)-7-[(R)-2-аміно-2-фенілацетамідо]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти моногідрат		H
Цефалоридин** (цепорин) Cefaloridinum ** – в 4 положенні –COO <sup>-</sup>		
Цефазолін (кефзол) Cephazolin		
Цефтріаксону натрієва сіль (ДФУ) Ceftriaxonum natriicum Ceftriaxone sodium* Динатрію (Z)-(6R,7R)-7-[2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)-ацетамідо]-8-оксо-3-[(2,5-дигідро-2-метил-6-оксидо-5-оксо-1,2,4-тріазин-3-іл)-тіометил]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата		
Похідні 7-АЦК		
Цефалотин Cefalotinum		
Цефепірін Cefepirinum		
Цефуроксим Cefuroxim		

1	2	3
<p>Цефотаксиму натрієва сіль (ДФУ) Cefotaximum natriicum Cefotaxime sodium*</p> <p>Натрію (6R,7R)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[<i>(Z)</i>-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат</p>		

**Властивості.** Лікарські речовини – білі, іноді з жовтуватим відтінком порошки. Малорозчинні у воді (за винятком натрієвих солей – цефалексину, цефтріаксону, цефотаксиму), важкорозчинні у спирті. Деякі мають характерний запах і чутливі до дії світла.

Оптично активні речовини групи цефалоспоринів обертають площину поляризації праворуч.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з формальдегідом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Реакція розрізнявальна, оскільки кожний з них утворює характерне забарвлення (цефалексин – світло-жовте забарвлення, що переходить у темно-жовте; цефтріаксону натрієва сіль – зеленкувато-жовте, що переходить у жовте; цефотаксиму натрієва сіль – яскраво-жовте, що переходить у коричневе).

3. Наявність β-лактамного циклу обумовлює реакцію утворення гідроксаматів купруму (II) або феруму (III).

4. Із сумішшю кислот сульфатної та нітратної цефалексин набуває жовтого забарвлення, цефалотин – оливково-зеленого, що переходить у червоно-коричневе.

5. Натрієві солі дають відповідні реакції на катіон натрію.

### Кількісне визначення.

1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Хімічні методи (аналогічно пеніцилінам).

3. Біологічні методи.

4. Фізико-хімічні методи (спектрофотометрія, фотоколориметрія).

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.





**Застосування.** Цефалоспорины мають ширший спектр дії, ніж пеніциліни, і меншу токсичність.

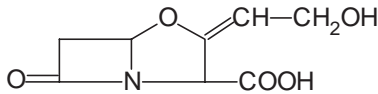
Відмінність у хімічній структурі пеніцилінів і цефалоспоринів зумовлює стійкість цефалоспоринів до стафілококової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому цефалоспорины призначають для лікування пеніциліностійких інфекцій.

Лікарські засоби цефалоспоринів використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання, сечових шляхів, статевих органів; при післяопераційних та інших інфекціях.

### Інші антибіотики гетероциклічної структури та інгібітори $\beta$ -лактамов

Останнім часом відкрито нові антибіотики гетероциклічної структури: цефаміцини, тієнаміцини та ін.

Структура, яка поєднує  $\beta$ -лактамний і оксазолідоновий цикли, – **клавуланова кислота:**



3-(2-Гідроксіетиліден)-7-оксо-4-окса-1-азабіцикло[3.2.0]-гептан-2-карбонова кислота

Застосовується як інгібітор  $\beta$ -лактамаз грамполозитивних і грамнегативних бактерій спільно з пеніцилінами і цефалоспоринами, посилюючи їх дію.

## Антибіотики-глікозиди

Це велика група антибіотиків, які широко застосовуються в медичній практиці. До неї належать, зокрема, стрептоміцини.

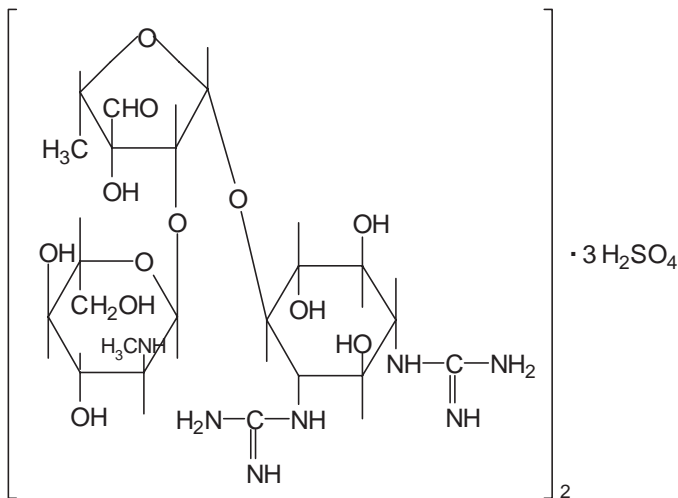
### СТРЕПТОМІЦИНИ

Стрептоміцин відкритий у 1944 році американським вченим З. Ваксманом.

**Добування.** Мікробіологічним синтезом із актиноміцета *Streptomyces griseus*.

У медичній практиці застосовується лікарський засіб стрептоміцину сульфат.

**Стрептоміцину сульфат (Streptomycini sulfas) (ДФУ)  
Streptomycin sulphate\***



Сульфат біс-[N,N'-біс(аміноімінометил)-4-O-[5-деокси-2-O-[2-деокси-2-(метиламіно)- $\alpha$ -L-глюкопіранозил]-3-C-форміл- $\alpha$ -L-ліксофуранозил]-D-стрептаміну]трисульфат

Глікозид стрептоміцин складається з аглікону – стрептидину (1,3-дигуанідино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан) і цукрової частини – дисахариду стрептобіозаміну (*N*-метил-L-глюкозамін і L-стрептоза).

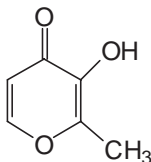
**Властивості.** Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі і ефірі.

Стрептоміцин проявляє основні властивості завдяки наявності в молекулі нітрогеновмісних груп (дві гуанідинові й одна *N*-метильна) і тому легко утворює солі.

У слабокислому середовищі розчини стрептоміцину стійкі, а в сильнокислому й особливо в лужному легко гідролізуються на стрептидин і стрептобіозамін, який далі розпадається на *N*-метил-L-глюкозамін і L-стрептозу.

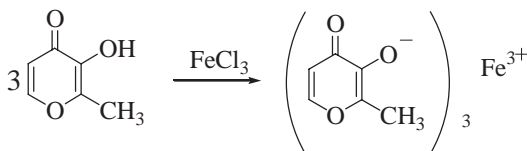
### Ідентифікація:

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. Мальтольна проба зумовлена здатністю стрептози у лужному середовищі перетворюватись на мальтол у результаті дегідратації й ізомеризації:



Мальтол ( $\alpha$ -метил- $\beta$ -гідрокси- $\gamma$ -пірон)

При взаємодії з іонами феруму (III) в кислому середовищі мальтол утворює сполуки, які мають фіолетове забарвлення:



3. Залишок гуанідину в молекулі стрептоміцину відкривають за утворенням фіолетово-червоного забарвлення, яке виникає в лужному середовищі під дією  $\alpha$ -нафтолу і натрію гіпохлориту концентрованого. Реакцію повторюють після кислотного гідролізу – виникає лише слабко-жовте забарвлення.

4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

5. До експресних методів ідентифікації стрептоміцину належать реакції:

– виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду (гуанідин);

– утворення бурого забарвлення з калію тетраїодомеркурватом лужним (реактив Несслера) і червоного осаду при нагріванні з мідно-тартратним реактивом (альдегідна група).

### Кількісне визначення.

1. Мікробіологічний метод (ДФУ).
2. Фотоколориметрія, яка ґрунтується на використанні мальтольної проби.

**Зберігання.** У сухому місці, враховуючи гігроскопічність.

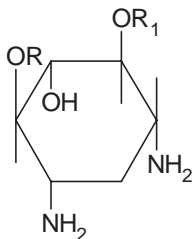
**Застосування.** При лікуванні туберкульозу, пневмонії, перитоніту, гонореї, бруцельозу.

---

## Антибіотики-аміноглікозиди

У медичній практиці використовують гентаміцину сульфат (ДФУ), канаміцину моносульфат (ДФУ), неоміцину сульфат, мономіцин, амікацину сульфат.

Загальна формула лікарських засобів аміноглікозидів:



де R, R<sub>1</sub> – аміноцукри

**Властивості.** За фізичними властивостями антибіотики-аміноглікозиди – порошки білого, жовтуватого або кремового кольору, без запаху, гігроскопічні. Легкорозчинні у більшості органічних розчинників, оптично активні.

### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія, рідинна хроматографія.
2. Реакція на аліфатичну аміногрупу канаміцину моносульфату – при нагріванні з нінгідрином утворюється фіолетове забарвлення.
3. Субстанції дають реакції на сульфати.
4. Для ідентифікації канаміцину моносульфату та неоміцину сульфату використовують кольорову реакцію зі спиртовим розчином орцину

і кислотою хлористоводневою концентрованою в присутності феруму (III) хлориду. Розчин набуває зеленого забарвлення.

**Кількісне визначення.**

1. Мікробіологічні методи (ДФУ).
2. Поляриметрія (гентаміцину сульфат).
3. Фотоколориметрія.
4. Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій областях.

**Зберігання.** В герметичній упаковці, у захищеному від світла місці.

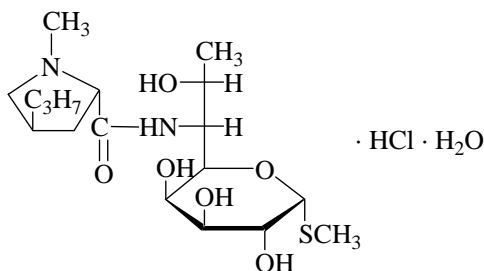
**Застосування.** Антибіотики-аміноглікозиди мають ширший спектр антибактеріальної дії, ніж антибіотики гетероциклічної структури. Призначають для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, туберкульозу, інфекційних захворювань шкіри, сепсису, інфекцій сечових шляхів.

## ЛІНКОМІЦИНИ

Лінкоміцини – група антибіотиків глікозидної будови.

У медичній практиці використовуються лінкоміцину гідрохлорид і клндаміцин.

### Лінкоміцину гідрохлорид (Lyncomycin hydrochloridum) (ДФУ) Lyncomycin hydrochloride\*



Моногідрат метил-6,8-дидеоокси-6-[(2S,4R)-1-метил-4-пропілпіролідин-2-карбоксамідо]-1-тіо-*D*-еритро- $\alpha$ -*D*-галакто-октопіранозиду гідрохлорид

**Добування.** Антибіотик продукується штамми *Streptomyces lincolnesis var. lincolnesis* або одержується будь-яким іншим способом.

**Властивості.** Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті, дуже мало розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі.

#### Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. **Сульфур** визначають після нагрівання розчину субстанції з кислотою хлористоводневою розведеною за реакцією з розчином **натрію нітропрусиду** з додаванням натрію карбонату; поступово з'являється фіолетово-червоне забарвлення.

3. Субстанція дає характерні реакції на **хлориди**.

**Кількісне визначення.** Методом газової хроматографії.

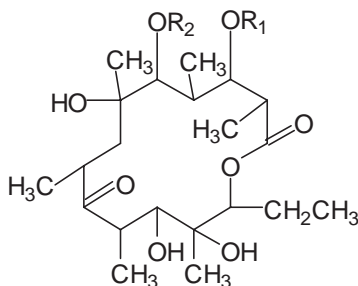
**Зберігання.** У герметичній упаковці, при кімнатній температурі.

**Застосування.** Лікування септичних станів, викликаних стафілококами, гострих і хронічних остеомиєлітів, пневмоній, гнійних інфекцій шкіри й м'яких тканин, бешихи, отитів.

## АНТИБІОТИКИ-МАКРОЛІДИ

В основі структури антибіотиків-макролідів лежить макроциклічне лактонне кільце з 12–17 атомами карбону в циклі, пов'язане з аміноцукрами (за типом аміноглікозидів) і нейтральними цукрами. Цікавий той факт, що цукрові компоненти антибіотиків-макролідів подібні до цукрів, які входять до структури серцевих глікозидів.

Зараз відомо близько 100 антибіотиків-макролідів загальної формули:



У медичній практиці використовують еритроміцину фосфат (*Erythromycini phosphas*), олеандоміцин, мідекаміцин, джозаміцин.

**Застосування.** За спектром дії близькі до пеніцилінів. Використовують для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, ревматичних пороків серця, захворювань сечостатевої системи.

## АНТИБІОТИКИ-АНЗАМІЦИНИ

В основі їх будови лежить ароматичне ядро, з'єднане з макроциклічним аліфатичним ланцюгом, названим анза-ланцюгом. Аліфатичний ланцюг не містить характерних для антибіотиків-макролідів лактонних зв'язків і приєднується до ядра амідним атомом нітрогену.

До анзаміцинів належать антибіотики рифаміцини, стрептоварицини, толіпоміцини, галоміцини, нафтоміцини та ін.

Як лікарські засоби використовують рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги – рифампіцин [3-(4-метил-1-піперазинілімінометил)-рифаміцин], рифабутин, рифампентин та комбіновані препарати.

**Застосування.** Широкий спектр дії антибіотиків-анзаміцинів поєднується з високою ефективністю. Призначають у тих випадках, коли інші антибіотики неефективні. Застосовують для лікування всіх форм туберкульозу, при ураженні шлунково-кишкового тракту і гнійних інфекціях у дозах 0,3–0,45 г.

Дуже швидко виробляється стійкість мікроорганізмів до рифампіцину.

---

## Полієнові антибіотики

Антибіотики з протигрибковою дією, що застосовуються в медичній практиці, в основному мають полієнову структуру. Це суміші речовин, дуже близьких за будовою. Молекула кожного з компонентів складається з аглікону, який має макроциклічну структуру, й аміноцукру, з'єднаних між собою глікозидним зв'язком. Полієнова структура аглікону має 6–7 подвійних зв'язків і 35–40 атомів карбону.

У медичній практиці використовують такі лікарські засоби: ністатин, амфотерицин В, леворин, трихоміцин, кандидин, мікогептини, гризеофульвін, амфоглюкамін та ін.

**Застосування.** Для лікування кандидомікозів, дерматомікозів, трихомоніазу, грибкових захворювань.

---

## Антибіотики-поліпептиди

Антибіотики-поліпептиди за своїм амінокислотним складом, хімічною структурою відрізняються від інших пептидів (білків, гормонів).

Як лікарські засоби застосовуються граміцидин С, поліміксин М, ристоміцин та ін.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** При важких септичних і шлунково-кишкових захворюваннях, коли неефективні інші антибіотики, для промивання гнійних ран, виразок, пролежнів.

---

## Протипухлинні антибіотики

У 1940 році американський вчений З. Ваксман виділив антибіотик актиноміцин, а в 1952-му році було встановлено, що він має протипухлинну активність. Зараз учені всього світу широко проводять дослідження з пошуку нових протиракових засобів і в першу чергу антибіотиків.

Протипухлинні антибіотики, які застосовують у медичній практиці, можна поділити на:

- похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
- похідні антрацикліну (рубоміцин);
- похідні хінолін-5,8-діону (брунеоміцин).

Аналіз цих лікарських засобів ґрунтується на використанні фізичних, фізико-хімічних і хімічних методів.

**Зберігання.** У закупореній тарі, у сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.



## Література

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1. – Х.: РІПЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Учебное пособие – 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕД пресс-информ, 2007. – 624 с.
5. *Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р.* Фармацевтична хімія. Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003 – 464 с.
6. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
7. *Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко и Ф. А. Митченко.* Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
8. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – 3-е изд., – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 640 с.
9. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие/ П. А. Безуглый, В. В. Болотов, И. С. Грищенко и др.; Под ред. В. П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ: Под ред. В. П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005 – 1244.
10. *Block I. H., Beale I. M.* Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. – Lippincott Williams & Wilkins., 2004. – 991 p.
11. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова: под. ред. академика РАМН, проф. А. П. Арзамасцева. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. – 426 с.
12. *Кулешова М. И., Гусева Л. Н., Сивицкая О. К.* Анализ лекарственных

- ных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Фармацевтичний аналіз: Навч посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; За ред. П. О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
  14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В. Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989.– 375 с.
  15. *Полудек-Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ / Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
  16. *Кирхнер Ю.* Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. – М.: Мир, 1981; Т. I. – 616 с.; Т. II. – 523 с.
  17. *Мазор Л.* Методы органического анализа: Пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 584 с.
  18. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Издательство Новая Волна”, 2005. – 1200 с.
  19. *Рубцов М. В., Байчиков А. Г.* Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
  20. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В. П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рипрег», 1996. – 777 с.
  21. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.
  22. British Pharmacopoeia, 2007. – CD-ROM.
  23. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2004. Council of Europe Strasbourg.



Навчальне видання

Петро Овксентійович Безуглий  
Іван Семенович Гриценко  
Ігор Васильович Українець  
Світлана Григорівна Таран  
Наталія Юріївна Бевз  
Світлана Григорівна Леонова  
Наталія Василівна Гарна

Володимир Олексійович Грудько  
Вікторія Акопівна Георгіянц  
Зінаїда Григорівна Єрьоміна  
Ірина Анатоліївна Сич  
Ольга Вікторівна Горохова  
Тетяна Вікторівна Алексєєва  
Олена Валентинівна Колісник

## **Фармацевтична хімія**

Підручник

**За загальною редакцією професора П. О. Безуглого**

Редактор: *О. В. Марчук*

Коректор: *Л. Я. Шутова*

Комп'ютерна верстка: *С. М. Касіренко*

Підписано до друку 3.10.2007 р. Формат 60Ч84<sub>1/16</sub>.  
Гарнітура Таймс. Папір офсетний. Друк офсетний.  
Ум. друк. арк. 32. Тираж 2000 прим. Зам. № 331

### **ПП «Нова Книга»**

м. Вінниця, вул. Квятека, 20

Свідоцтво про внесення до державного реєстру видавців,  
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК №2646 від 11.10.2006 р.

Тел. (0432) 52-34-80, 52-34-82 Факс 52-34-81

E-mail: [newbook1@vinnitsa.com](mailto:newbook1@vinnitsa.com)

**[www.novaknyha.com.ua](http://www.novaknyha.com.ua)**