



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

**П. О. Безуглий, І. В. Українець, С. Г. Таран,  
С. Г. Леонова, В. О. Грудько, В. А. Георгіянц,  
Н. В. Гарна, Т. В. Алексєєва, З. Г. Єрьюміна,  
Н. Ю. Бєвз, І. І. Бондарчук, Л. М. Алексєєва,  
О. В. Горохова, С. Г. Ісаєв, В. В. Друговіна,  
А. П. Мильнікова**

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА Хімія**

---

*Навчальний посібник для студентів  
вищих фармацевтичних навчальних закладів  
і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів  
III–IV рівнів акредитації*

За загальною редакцією  
професора П.О. БЕЗУГЛОГО

Харків  
Видавництво НФАУ  
«Золоті сторінки»  
2002

УДК 615.014(075)  
ББК 35.66/1  
Ф24

*Рекомендовано Центральним методичним кабінетом  
з вищої медичної освіти Міністерства охорони здоров'я України  
(лист № 23-01-25/501 від 26 червня 2001 року)*

**Рецензенти:**

І. А. МАЗУР, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії Запорізького медичного університету;

О. О. ЦУРКАН, доктор фармацевтичних наук, професор, декан фармацевтичного факультету Київського медичного інституту Української асоціації народної медицини.

**Фармацевтична хімія:** Навч. посіб. для студ. вищ. фармац.  
Ф24 навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III—IV рівнів акредитації/П. О. Безуглий, І. В. Українець, С. Г. Таран та ін.; За заг. ред. П. О. Безуглого.— Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.— 448 с.

ISBN 966-615-082-4.

ISBN 966-95981-2-5.

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

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

**УДК 615.014(075)**

**ББК 35.66/1**

ISBN 966-615-082-4  
ISBN 966-95981-2-5

© Безуглий П.О., Українець І.В., Таран С.Г.,  
Леонова С.Г., Грудько В.О., Георгіянци В.А.,  
Гарна Н.В., Алексеева Т.В., Єрьоміна З.Г.,  
Бевз Н.Ю., Бондарчук І.І., Алексеева Л.М.,  
Горохова О.В., Ісаєв С.Г., Друговіна В.В.,  
Мильнікова А.П., 2001  
© НФАУ, 2001

---

## *Передмова*

---

Запропонований вашій увазі посібник призначений насамперед для студентів фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III—IV рівнів акредитації. В його основу покладено програму з фармацевтичної хімії, затверджену Міністерством охорони здоров'я України та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти.

У посібнику зроблено спробу порівняно доступно викласти програмний матеріал відповідно до сучасного стану розвитку фармацевтичної хімії.

Фармацевтична хімія — наука, яка бурхливо розвивається. Щороку на ринку з'являються все нові й нові лікарські засоби, розробляються нові, досконаліші методи синтезу та аналізу давно відомих ліків (так званих «дженериків»). Ось чому автори не мали на меті охопити абсолютно всі методи здобування 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 більш творчо підійти до засвоєння програмного матеріалу.

Посібник складається з трьох частин. У першій частині «Загальна фармацевтична хімія» наведено випробування на чистоту та допустимі межі вмісту домішок, описано визначення деяких фізичних констант, елементного складу та функціональних груп речовин органічної природи.

У другій та третій частинах розглядаються особливості фармацевтичного аналізу лікарських речовин за групами відповідно до складу та хімічної будови: неорганічні — за групами Періодичної системи, органічні — відповідно до наявності функціональних груп, природні біологічно активні сполуки — за хімічною будовою та біологічною дією (алкалоїди, глікозиди, вітаміни, гормональні лікарські засоби, антибіотики та ін.).

Кожна група лікарських засобів викладена в окремому розділі за єдиним планом: спочатку дається загальна характеристика, фізико-хімічні властивості, способи здобування, реакції та методи підтвердження тотожності, 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 посібник допоможе студентам глибоко засвоїти теоретичний матеріал і свідомо підійти до виконання практичної роботи з аналізу лікарських засобів.

## **ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ**

### **ПРЕДМЕТ І ЗМІСТ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

Фармацевтична хімія — наука, яка вивчає способи здобування, будову, фізичні та хімічні властивості лікарських засобів; взаємозв'язок між їх хімічною будовою та дією на організм; методи контролю якості та зміни, які відбуваються при зберіганні ліків, і 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 теорії і законах таких хімічних наук, як неорганічна, органічна, аналітична, фізична, колоїдна, біологічна хімії. В 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 розробці способів контролю якості лікарських засобів у фармацевтичній хімії застосовують методи аналітичної хімії. Однак фармацевтичний аналіз, маючи свої специфічні особливості, включає три обов'язкових етапи: встановлення тотожності лікарського засобу, контроль його доброякісності (встановлення допустимих меж вмісту домішок) та кількісне визначення.

### **ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ**

У кожній державі вся продукція, що виробляється фармацевтичною промисловістю, повинна відповідати вимогам, викладеним у спеціальних документах. Основним документом, що нормує якість лікарських засобів, є Державна фармакопея (національна). Окрім національних, існують регіональні фармакопеї, які сприяють уні-

фікації номенклатури і вимог до якості лікарських засобів, що виробляються в різних країнах регіону.

Країни, що входять до Європейського співтовариства (Велика Британія, ФРН, Франція, Італія, Бельгія, Люксембург, Нідерланди і Швейцарія), створили фармакопейну комісію. Вона 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 у всіх країнах світу. На відміну від національних фармакопей вимоги Міжнародної фармакопеї мають не законодавчий, а рекомендаційний характер.

У Росії перша фармакопея з'явилася в 1866 році. Всього вийшло одинадцять видань фармакопей Росії та СРСР. З часу виходу XI видання минуло понад десять років. 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 лікарського забезпечення. 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 12.03.2001 р. перше видання ДФУ затверджене та введено в дію з 01.10.2001 р.

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, реалізують і застосовують лікарські засоби, незалежно від форм власності.

Головна відмінність ДФУ від ДФ XI у тому, що в основу її будови покладено концепцію Європейської фармакопеї, з якою вона повністю гармонізована. Європейська фармакопея передбачає обов'язкове виробництво лікарських засобів 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 специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Загальні та окремі статті (монографії) побудовані у вигляді двох взаємопов'язаних частин: європейської – ідентичної відповідній статті Європейської фармакопеї (адаптований переклад матеріалу) і національної, позначеної літерою N, яка відбиває національну специфіку України (додаткові випробовування, 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 і 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 фармакопеєю. Усі формули, літерні позначення, цифровий матеріал, одиниці виміру, нумерація розділів і т. д. подані в редакції Європейської фармакопеї. Хімічні назви дані в редакції, максимально наближені 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:

**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).

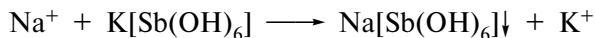
**2.2. Фізичні та фізико-хімічні методи**, в якому охарактеризовано методи та наведено методики проведення випробувань. Упер-

ше у фармакопею включена стаття «Валідація аналітичних методик і випробувань<sup>N</sup>» (експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання поставлених завдань).

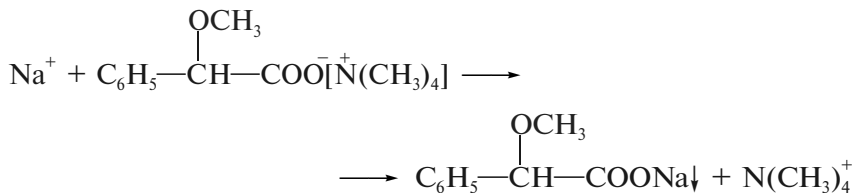
**2.3. Ідентифікація** (наведено методики проведення реакцій ідентифікації іонів і функціональних груп). Крім загальновідомих аналітичних реакцій, включених у попередні випуски фармакопей, до ДФУ внесено *реакції ідентифікації катіонів і аніонів, прийняті Європейською фармакопеєю*.

*Катіон натрію* ідентифікують за реакціями:

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



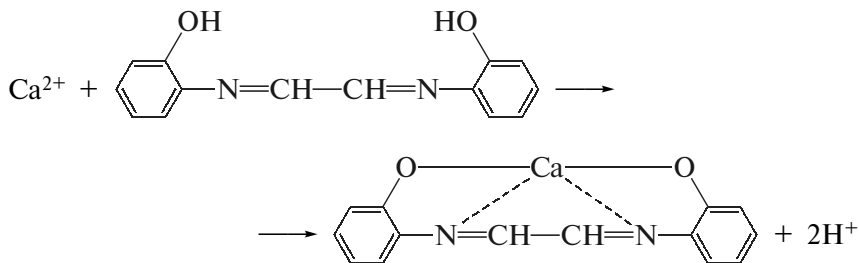
б) з розчином реактиву метоксифенілоцтової кислоти – утворюється об'ємний білий кристалічний осад:



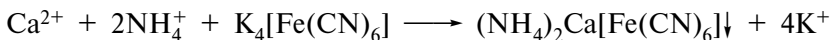
Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розбавленого і не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату.

*Катіон кальцію* ідентифікують:

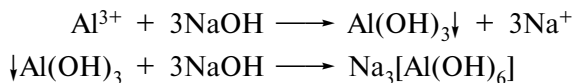
а) з розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності натрію гідроксиду, натрію карбонату і хлороформу – при струшуванні хлороформний шар набуває червоного забарвлення:



б) з розчином калію гексаціаноферату (II) в середовищі оцтової кислоти. Утворення білого кристалічного осаду спостерігають при додаванні амонію хлориду:



*Катіон алюмінію* ідентифікують з розчином натрію гідроксиду розбавленого – утворюється гелеподібний білий осад, який розчиняється при наступному додаванні надлишку реактиву:

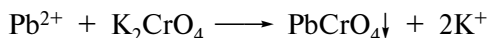


До одержаного розчину поступово додають розчин амонію хлориду – знову утворюється гелеподібний білий осад:



*Катіони плюмбуму* ідентифікують:

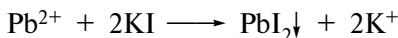
а) з розчином калію хромату в середовищі оцтової кислоти – утворюється жовтий осад:



При додаванні розчину натрію гідроксиду концентрованого осад розчиняється:

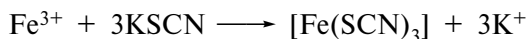


б) з розчином калію йодиду в середовищі оцтової кислоти – утворюється жовтий осад:

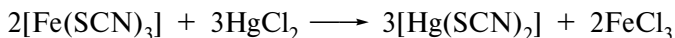


При кип'ятінні осад розчиняється, а при охолодженні випадає знову у вигляді блискучих жовтих лусочок.

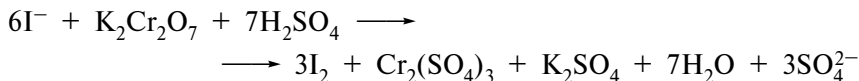
*Катіони феруму (III)* ідентифікують з розчином калію тіоціанату в середовищі хлороводневої кислоти – з'являється червоне забарвлення:



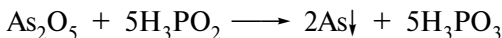
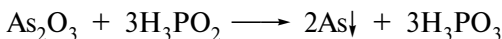
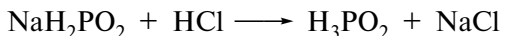
Відбирають дві порції одержаного розчину. До однієї додають ізоаміловий спирт або ефір і струшують – після розшарування органічний шар набуває рожевого забарвлення. До другої додають розчин меркурію (II) хлориду – червоне забарвлення розчину зникає:



*Йодид-іони* ідентифікують з розчином калію дихромату в середовищі розбавленої сульфатної кислоти; до суміші додають хлороформ і струшують – хлороформний шар набуває фіолетового або фіолетово-червоного забарвлення:

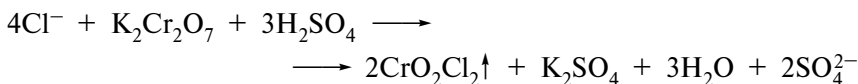


*Арсен (III, V)* ідентифікують нагріванням на водяній бані з реактивом гіпофосфіту за утворенням коричневого осаду:

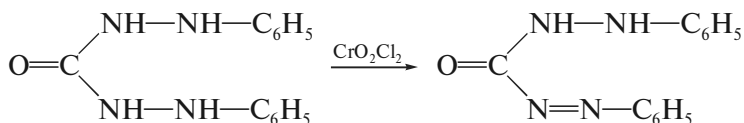


*Хлорид-іони* ідентифікують реакцією сухої речовини з калію дихроматом і сульфатною кислотою — папір, просякнений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

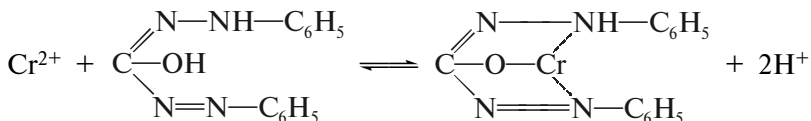
Хлориди взаємодіють з дихроматом калію в присутності сульфатної кислоти з утворенням легкої сполуки — хлористого хромілу:



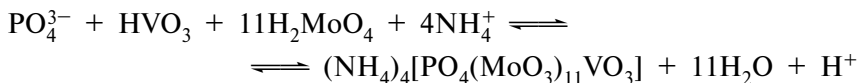
Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:



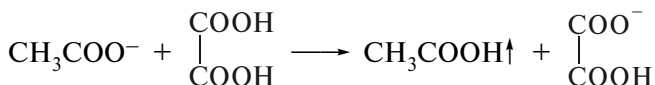
Дифенілкарбазон окиснюється далі до дифенікарбадіазону і відновлює сполуки хрому до іонів  $\text{Cr}^{2+}$ , які взаємодіють з азольною формою дифенілкарбазону з утворенням внутрішньокмплексної сполуки фіолетово-червоного кольору:



*Фосфат-іони* ідентифікують з молібдено-ванадієвим реактивом — з'являється жовте забарвлення:

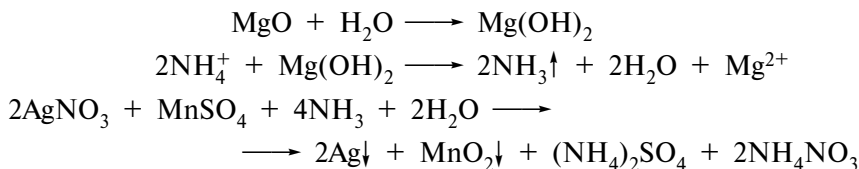


*Ацетат-іони* ідентифікують нагріванням субстанції з рівною кількістю шавлевої кислоти — виділяється кислота оцтова, яку виявляють за запахом:



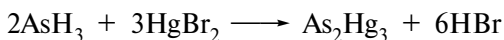
**2.4. Випробування на граничний вміст домішок.** Цей підрозділ, порівняно з ДФ XI, доповнено та змінено. Наприклад:

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



Паралельно проводять реакцію з розчином еталону. Сіре забарвлення паперу, одержане в досліді з випробуваним розчином, має бути не інтенсивнішим за забарвлення, одержане в досліді з еталоном.

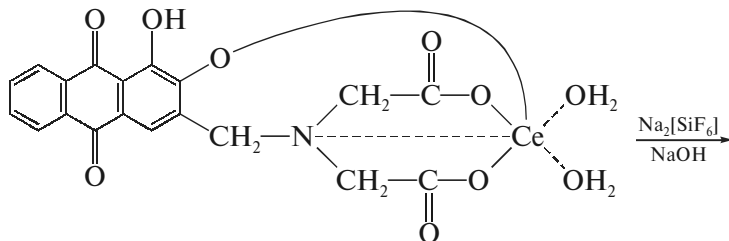
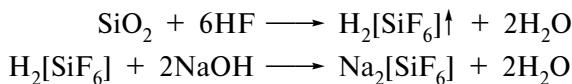
*Арсен.* Визначення арсену за методом А відбувається аналогічно методу I, описаному в ДФ XI, але замість паперу, просякненого меркурію дихлоридом, використовується меркурію дибромідний папір:



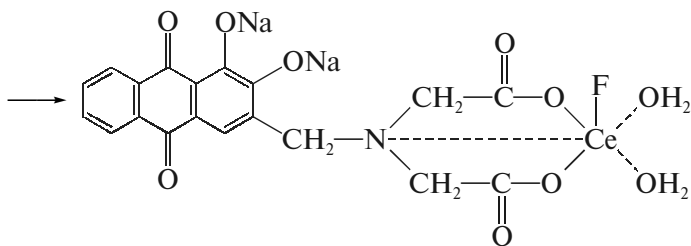
*Фториди.* Випробування проводять у спеціальному приладі. Речовину змішують з піском, додають розбавлену сульфатну кислоту, нагрівають і збирають відгін у колбу з натрію гідроксидом.

Паралельно проводять дослід з розчином еталона.

У циліндри з випробуваним розчином і еталоном додають реактив — амінометилалізариндіоцтову кислоту — сине забарвлення, що з'являється замість червоного, має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона:

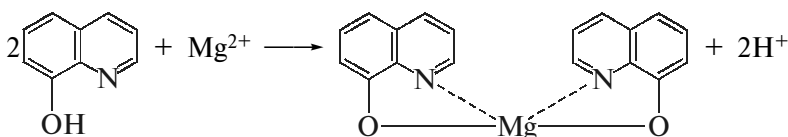


червоне забарвлення

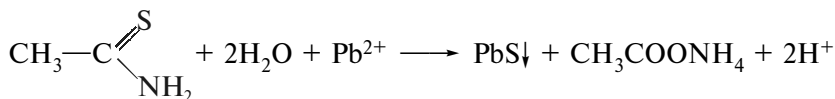


синє забарвлення

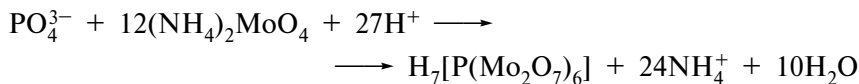
**Магній.** Визначення домішки магнію проводять у лужному середовищі взаємодією з розчином 8-гідроксихіноліну в хлороформі — жовте забарвлення випробуваного розчину не повинно перевищувати забарвлення еталона:



**Важкі метали.** Визначення домішки важких металів проводять взаємодією з тіоацетамідним реактивом — еталон повинен мати світло-коричневе забарвлення порівняно з холостим дослідом, інтенсивніше, ніж забарвлення випробуваного розчину:

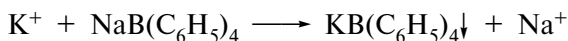


**Фосфати.** Визначення домішки фосфатів проводять з сульфомолібденовим реактивом у присутності стануму (II) хлориду в порівнянні з еталонним розчином фосфатів — синє забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона:

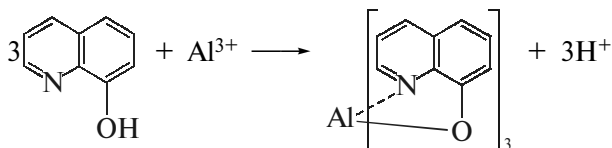


У результаті реакції утворюється фосфорно-молібденова кислота, яка відновлюється іонами  $\text{Sn}^{2+}$  до молібденової сині.

**Калій.** Для визначення домішки калію використовують свіжо-приготований розчин натрію тетрафенілборату — опалесценція випробуваного розчину не повинна перевищувати опалесценцію еталона:



*Алюміній.* Визначення домішки алюмінію у лікарських речовинах проводять з хлороформним розчином 8-гідроксихіноліну — інтенсивність флуоресценції випробовуваного розчину має не перевищувати флуоресценцію еталона:



**2.5. Методи кількісного визначення.** В цьому підрозділі охарактеризовано деякі методи кількісного визначення і подано методики встановлення певних характеристик випробовуваних 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.

**4. Реактиви.** Розділ включає відомості про реактиви, еталонні розчини для випробування на граничний вміст домішок, буферні розчини, вихідні стандартні речовини для титрованих розчинів, титровані розчини, індикатори.

**5. Загальні тексти.** В цей розділ увійшли підрозділи, які стосуються методів приготування стерильних продуктів, умов стерилізації та методик перевірки мікробіологічної чистоти та стаття «Залишкові кількості органічних розчинників<sup>N</sup>».

Розділ «**Монографії**» містить мінімальний державний стандарт вимог до 100 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 лікарських засобів.

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

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 (фармакопейними статтями), 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.

**Показники якості, що включаються до аналітичного нормативного документа (АНД) на субстанції.** АНД на субстанції звичайно містить такі розділи:

1. Вступна частина.
2. Опис.
3. Розчинність.
4. Ідентифікація.
5. Температура плавлення\*.
6. Температура кипіння або температурні межі перегонки\*.
7. Температура тверднення\*.
8. Відносна густина (густина)\*.
9. Питоме оптичне обертання (оптичне обертання)\*.
10. Питомий показник поглинання\*.
11. Показник заломлення\*.
12. В'язкість\*.
13. Показники якості розчину: прозорість; кольоровість; кислотність (лужність), або рН.
14. Механічні включення\*.
15. Супровідні домішки: конкретно зазначувані домішки; неназивані домішки; сумарний вміст домішок.
16. Залишкові кількості органічних розчинників.
17. Речовини, що легко обвуглюються\*.
18. Неорганічні аніони (хлориди, сульфати, нітрати і т. д.)\*.
19. Неорганічні катіони (залізо та ін.)\*.
20. Втрати в масі при висушуванні або вода.
21. Загальна зола або сульфатна зола.
22. Важкі метали.

---

Примітка. Розділи, позначені\*, включають залежно від природи і призначення субстанції. Допускається введення інших розділів.

- |                                                 |                                 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|
| 23. Арсен*.                                     | 28. Пакування.                  |
| 24. Мікробіологічна чистота (або стерильність). | 29. Маркування.                 |
| 25. Пірогени* (бактеріальні ендотоксини)*.      | 30. Транспортування.            |
| 26. Кількісне визначення.                       | 31. Зберігання.                 |
| 27. Активність*.                                | 32. Термін придатності.         |
|                                                 | 33. Основна фармакологічна дія. |

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 маси сольватованої і несольватованої молекул). Зазначають також виробника субстанції та її передбачуване застосування.

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 лікарських форм.

#### **ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ ТА ДОПУСТИМІ МЕЖІ ВМІСТУ ДОМШОК**

Якість лікарського засобу, яка зумовлює можливість медичного застосування, регламентується вимогами загальних та індивідуальних фармакопейних статей. В окремих статтях фармакопеї (монографіях) на окремі лікарські засоби допускаються різні сторонні

речовини, які називають домішками. Якісний і кількісний склад домішок для кожного лікарського засобу визначається експериментально та регламентується фармакопеею. Виконуючи аналіз на доброякісність лікарської речовини, ми визначаємо, чи не перевищує кількість тієї чи іншої домішки межу, встановлену фармакопеею.

Державна фармакопея не вимагає абсолютно чистого лікарського засобу й допускає в ньому домішки в суворо окреслених 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 у лікарських засобах не є випадковою, а зумовлюється цілком закономірними причинами.

### **ДЖЕРЕЛА ТА ПРИЧИНИ ПОЯВИ ДОМІШОК У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ**

1. У процесі здобування лікарських засобів. Основні джерела домішок — апаратура, вихідна сировина, розчинники та інші речовини, які використовують при здобуванні 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 здобувають з рослинної та тваринної сировини, нерідко мають домішки сторонніх екстрактивних речовин.

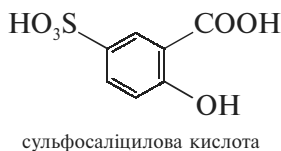
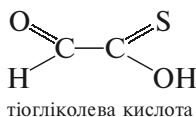
2. Внаслідок неправильного зберігання, коли не були враховані властивості або порушені умови зберігання лікарського засобу, відбувається його розклад, нерідко з утворенням продуктів, небезпечних для організму. Таким чином, невідповідні умови зберігання можуть бути причиною недоброякісності лікарських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

Конкретний аналіз окремих лікарських засобів завжди враховує їх індивідуальні особливості та є певною мірою відносним, таким, що відповідає вимогам наведеної фармакопейної статті. Отже, 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 роданідом  $\text{NH}_4\text{SCN}$ , калію фероціанідом  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , тиогліколевою та сульфосаліциловою кислотами.



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

Для приблизної оцінки вмісту домішок у лікарських засобах застосовують еталони. Еталон — це зразок, який містить точно визначену кількість домішки, яку відкривають.

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

Наявність домішок визначають колориметричним або нефелометричним методом, порівнюючи результати реакцій у розчині еталона та в розчині лікарської речовини після додавання до них однакових кількостей відповідних реактивів.

Оскільки еталонні розчини — це розчини з точно визначеною 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 приблизна кількість. Але слід пам'ятати, що еталонні розчини використовують тільки тоді, коли визначають домішки, наявність яких допускається фармакопеею в певній кількості (допустимі) (якщо у фармакопейній статті вказано, наприклад, що хлоридів повинно бути не більше ніж 0,02 %). У тому випадку, коли у відповідній статті фармакопеї вказано, що лікарський засіб не повинен давати реакцію на ту чи іншу домішку (недопустима домішка), порівнювати розчин, що досліджується, з еталоном не можна.

Державна фармакопея при випробуванні лікарського засобу на наявність домішки дає докладні описи умов проведення тих чи інших якісних реакцій. У тих випадках, коли домішка, яка 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 межу її в лікарській речовині. Методики ви-

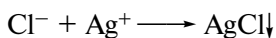
значення домішок, які найчастіше зустрічаються, наведені у відповідній загальній статті. У ній же наведені методики приготування еталонних розчинів на ці домішки.

### ЗАГАЛЬНІ ЗАУВАЖЕННЯ, ЯКИХ НЕОБХІДНО ДОТРИМУВАТИСЯ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ ДОМІШОК

1. Вода та реактиви мають бути вільними від іонів, на які проводять випробування.
2. Пробірки, в яких проводяться спостереження, повинні бути безбарвними й однакового діаметра.
3. Наважки для приготування еталонних розчинів беруть з точністю до 0,001 г.
4. Еталонні розчини готують безпосередньо перед застосуванням.
5. Спостереження муті та опалесценції проводять у світлі, яке проходить через розчин на темному фоні, а забарвлення — у відбитому світлі на білому фоні.
6. Додавання реактивів до досліджуваного та еталонного розчинів проводиться одночасно та в однакових кількостях.
7. У випадках, коли у відповідній фармакопейній статті (ФС) указано, що в розчині такої концентрації не повинно бути виявлено тієї чи іншої домішки (недопустимої), роблять так. До досліджуваного розчину додають усі наведені для кожної реакції реактиви, крім основного, який відкриває цю домішку (наприклад, при визначенні хлоридів додають нітратну кислоту). Одержаний розчин ділять на дві рівні частини, до однієї додають основний реактив (розчин аргентуму нітрату), а до другої — не додають, після чого обидва розчини порівнюють між собою. Між ними не повинно бути помітної різниці.

### Випробування на хлориди

Випробування базується на реакції:



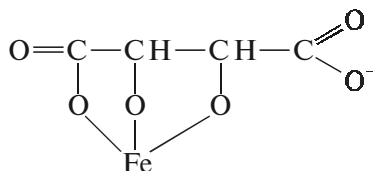
білий сирнистий

Досліджуваний розчин при необхідності нейтралізують додаванням нітратної кислоти або розчину амоніаку. Потім підкислюють нітратною кислотою та додають розчин аргентуму нітрату, перемішують і через 5 хвилин порівнюють з еталоном або розчином порівняння.

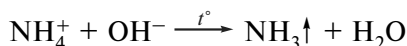
Нітратнокисле середовище необхідне тому, що у воді може бути присутня вуглекислота, здатна утворювати осад аргентуму карбо-



кі метали, визначення амоніаку ведуть після видалення їх у вигляді карбонатів, а у речовинах, що дають з лугом забарвлені гідроксиди (наприклад  $\text{Fe}^{3+}$ ), — після зв'язування катіона шляхом додавання натрію-калію тартрату:

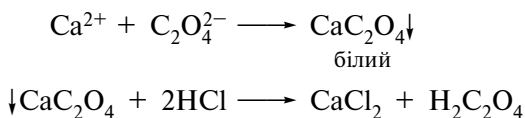


*Метод II.* Солі амонію при додаванні натрію гідроксиду виділяють амоніак, який визначають за запахом або посинінням змоченого водою червоного лакмусового папірця.



### Випробування на солі кальцію

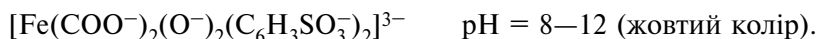
Розчини солей кальцію з розчинами амонію оксалату дають білий дрібнокристалічний осад або білувату муť, яка зникає від додавання хлороводневої або нітратної кислоти:



Реакцію проводять після нейтралізації досліджуваного розчину оцтовою кислотою або амоніаком і додавання амоніачного буфера.

### Випробування на солі феруму

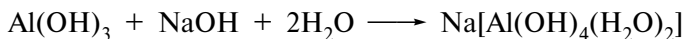
Розчини солей дво- та тривалентного феруму в залежності від концентрації дають з розчином сульфосаліцилової кислоти в амоніачному середовищі коричнево-червоні або жовті розчини ферил-сульфосаліцилатних комплексів, наприклад:



Реакція проводиться в амоніачному середовищі, тому що сульфосаліцилатні комплекси такого складу стійкіші, ніж інші.

При визначенні феруму в сполуках магнію перед додаванням розчину амоніаку до розчину речовини додають розчин амонію хлориду.

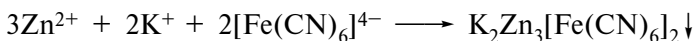
У солях алюмінію ферум визначається так само, тільки замість розчину амоніаку додають розчин натрію гідроксиду, оскільки в амоніачному середовищі утворюється осад алюмінію гідроксиду, а в розчині натрію гідроксиду — розчинний тетрагідроксидіаква натрію алюмінат:



В органічних сполуках ферум визначають після спалювання речовини з концентрованою сульфатною кислотою. Залишок обробляють концентрованою хлороводневою кислотою, фільтрують, фільтрат нейтралізують амоніаком та проводять випробування за загальною методикою.

### **Випробування на солі цинку**

Випробування проводять з калію фероціанідом (заліzosинеродистим калієм) у солянокислому середовищі:

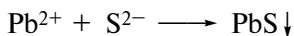


Утворюється білий осад, нерозчинний у розбавлених мінеральних кислотах, але розчинний у лугах. Якщо є домішка феруму (III), то її попередньо видаляють додаванням амонію гідроксиду. Осад феруму (III) гідроксиду відфільтровують, а в підкисленому фільтраті визначають домішку цинку.

### **Випробування на солі важких металів**

*Робота проводиться під тягою.*

При визначенні важких металів фармакопея рекомендує як еталон використовувати розчин плюмбуму (II) ацетату. Розчини солей плюмбуму залежно від концентрації дають із розчином натрію сульфід у чорний осад або буре забарвлення розчину:

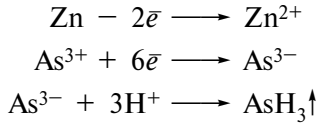


Реакція проводиться в оцтовокислому середовищі.

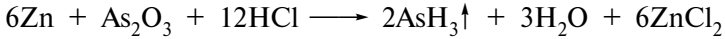
В органічних сполуках важкі метали визначають у зольному залишку після спалювання речовини в присутності концентрованої сульфатної кислоти. Окрім розчину натрію сульфід у, використовують також розчин тіоацетаміду, який у присутності важких металів гідролізується з виділенням еквівалентної кількості сірководню.

## Випробування на арсен

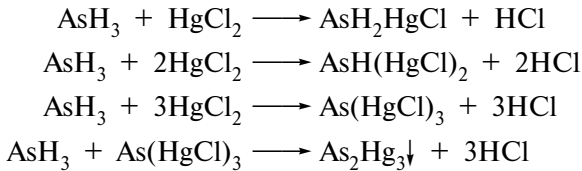
*Метод I* базується на відновленні цинком сполук арсену в кислому середовищі до арсену (III) гідриду (арсину):



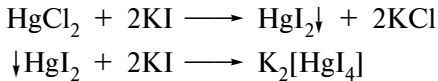
Сумарно:



Далі арсин вступає в реакцію з ртуттю дихлоридом, при цьому утворюється декілька продуктів:



Межу чутливості реакції можна підвищити до 0,0005 мг, якщо обробляти папір розчином калію йодиду. Відбувається «проявлення» забарвлення, крім того зв'язується надлишок ртуттю дихлориду (сулеми):



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

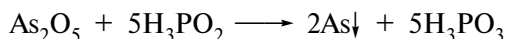
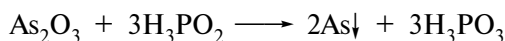
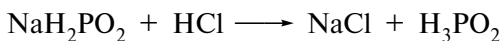
Ставлять дослід відразу у двох приладах: I — з речовиною, що досліджується; II — з еталоном. У випадку недопустимої домішки перевіряється чистота реактивів на вміст арсену. У досліджуваній та еталонній розчини додають розчин стануму дихлориду (сильний відновник, він нейтралізує дію можливих окисників), гранульований цинк та розбавлену хлороводневу або сульфатну кислоту. Вміст колб залишають на 1 годину. Якщо є домішка арсену, то арсин (газ) проходить крізь шар вати, насиченої плюмбуму (II) ацетатом, та реагує із сулемовим папером. Вату використовують для того, щоб уловлювати сірководень та сульфур (IV) оксид (продукти можливого відновлення сульфатної кислоти), які можуть взаємодіяти з ртуттю дихлоридом з утворенням осадів Hg, HgS

чорного кольору. Осади можуть маскувати сполуки арсену або помилково сприйматися за них.

Температура реакційної суміші не повинна перевищувати 40 °С, а концентрація кислот (сульфатної або хлороводневої) — 20 %.

Визначення арсену за *методом II* базується на відновленні його сполук натрію гіпофосфітом у кислому середовищі до вільного арсену.

Цей метод застосовується при визначенні поряд із арсеном домішок селену, телуру, а також у присутності стибію, бісмуту, меркурію, аргентуму, в лікарських речовинах, які містять сульфіди, сульфіти.



Залежно від концентрації арсену утворюється бурий осад або буре забарвлення. Визначення проводять у пробірці, яку витримують у киплячій водянній бані протягом 15 хвилин. Після цього пробірку охолоджують, додають дистильовану воду та ефір і ретельно збовтують. За наявності арсену на межі розподілу рідин утворюється буре плівка. Якщо присутні селен і телур, то вони цієї плівки не утворюють.

Метод II менш чутливий, ніж метод I (гранична чутливість реакції становить 0,01 мг арсену в реакційній суміші).

Якщо в окремій фармакопейній статті не вказано, яким методом визначати домішку арсену, то її визначають за методом I.

## ВИЗНАЧЕННЯ ЗАБАРВЛЕННЯ РІДИН

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

Забарвлення дослідного зразка за інтенсивністю має не перевищувати забарвлення еталона.

Розчин вважають б е з б а р в н и м, якщо він забарвлений не більш інтенсивно, ніж вода Р, або розчинник, або еталон В<sub>9</sub>.

*Метод I.* 2,0 мл рідини, що досліджується, порівнюють з 2,0 мл води або розчинника, або відповідного еталона, використовуючи однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла

із зовнішнім діаметром 12 мм. Порівняння забарвлення проводять у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки горизонтально (перпендикулярно до осі пробірок) на білому фоні.

*Метод II.* 40-міліметровий шар рідини, що досліджується, порівнюють з 40-міліметровим шаром води або розчинника, або відповідного еталона, використовуючи однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном, що мають внутрішній діаметр від 15 до 25 мм. Порівняння забарвлення проводять у розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки вздовж вертикальної осі пробірок на білому фоні.

### Вихідні розчини

*Жовтий* — розчин феруму (III) хлориду в розчині хлороводневої кислоти.

*Червоний* — розчин кобальту хлориду в розчині хлороводневої кислоти.

*Блакитний* — розчин купруму (II) сульфату в розчині хлороводневої кислоти.

### Основні розчини

П'ять основних розчинів отримують змішуванням вихідних розчинів:

Основний розчин	Жовтий розчин, мл	Червоний розчин, мл	Блакитний розчин, мл	Розчин кислоти хлороводневої (10 г/л), мл
В (коричневий)	3,0	3,0	2,4	1,6
ВУ (коричнево-жовтий)	2,4	1,0	0,4	6,2
У (жовтий)	2,4	0,6	0,0	7,0
ГУ (зеленкуватого-жовтий)	9,6	0,2	0,2	0,0
Р (червоний)	1,0	2,0	0,0	7,0

Термін зберігання вихідних і основних розчинів 1 рік.

### Еталонні розчини

Еталони готують з основних розчинів розбавленням їх розчином кислоти хлороводневої (10 г/л).

Є еталони таких відтінків:

коричневих — шкала В (9 еталонів);

коричнево-жовтих — шкала ВУ (7 еталонів);

жовтих — шкала Y (7 еталонів);  
зеленкувато-жовтих — шкала GY (7 еталонів);  
червоних — шкала R (7 еталонів).

Еталони для визначення ступеня забарвленості рідин за методом I зберігають у запаєних пробірках з безбарвного прозорого нейтрального скла із зовнішнім діаметром 12 мм, у захищеному від світла місці. Еталони, що використовуються для визначення ступеня забарвленості рідин за методом II, готують з відповідних основних розчинів безпосередньо перед застосуванням.

Порівняння ступеня забарвленості рідини з еталонами (B, BY, Y, GY, R)<sub>1-3</sub> звичайно проводять за методом I; у випадку використання еталонів (B, BY, Y, GY, R)<sub>4-9</sub> застосовують метод II.

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

#### ВИЗНАЧЕННЯ ПРОЗОРІСТІ ТА СТУПЕНЯ МУТНОСТІ РІДИН

Прозорість та ступінь мутності рідин визначають порівнянням з розчинником або еталонном. 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 з 40-міліметровим шаром води або розчинника, або відповідного еталона. Спостереження проводять у розсіяному денному світлі через 5 хвилин після приготування еталона вздовж вертикальної осі пробірок на чорному фоні.

Для приготування еталона використовують розчини гідрозину 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.

Компоненти	Еталон			
	I	II	III	IV
Основна суспензія, мл	5,0	10,0	30,0	50,0
Вода, мл	95,0	90,0	70,0	50,0

Рідину вважають прозорою, якщо вона витримує порівняння з водою або розчинником, використаним для приготування рідини, або її мутність не перевищує мутності еталона I.

## ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕТКИХ РЕЧОВИН І ВОДИ

Лікарські засоби можуть містити домішки летких речовин внаслідок поганого очищення від розчинників чи проміжних продуктів здобування або в результаті накопичення продуктів розкладу. Вода в лікарській речовині може міститися у вигляді капілярної, абсорбційно-пов'язаної, хімічно-пов'язаної (гідратної та кристалогідратної) або вільної.

*I. Термічний метод* (непрямий) — метод висушування. Точну наважку речовини вміщують у доведений до постійної ваги бюкс і висушують до постійної ваги (умови висушування вказані у відповідній статті). Постійна вага вважається досягнутою, якщо два послідовних зважування після 1 години висушування дають різницю, яка не перевищує 0,0005 г. Визначення вологи, якщо температура не зазначена, проводиться при температурі 100—105 °С.

Недоліки методу:

- 1) тривалість;
- 2) не може бути застосований до лікарських засобів, які леткі або розкладаються під дією температури.

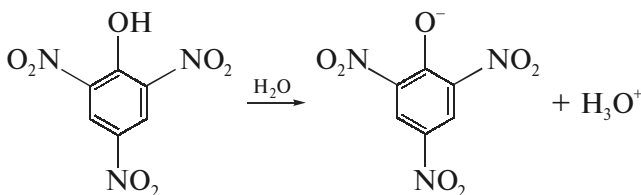
*II. Об'ємний метод* (метод дистиляції, або метод Діна—Старка).

**П р и н ц и п:** відгонка води здійснюється за допомогою органічних розчинників (толуолу, ксилолу, бензолу, тетрахлорметану), з якими вода дає азеотропні суміші (температура кипіння суміші нижча, ніж у кожного з компонентів). Потім вимірюють об'єм води у відгоні. Метод часто застосовують при дослідженні рослинної лікарської сировини.

*III. Газоволюметричний метод.* Базується на визначенні об'єму газу, що виділяється при взаємодії води з реактивом, наприклад, з кальцію карбідом:



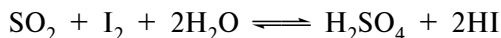
*IV. Пікратний метод.* Неіонізовані молекули пікринової кислоти безбарвні, а в присутності води кислота дисоціює з утворенням аніонів жовтого кольору:



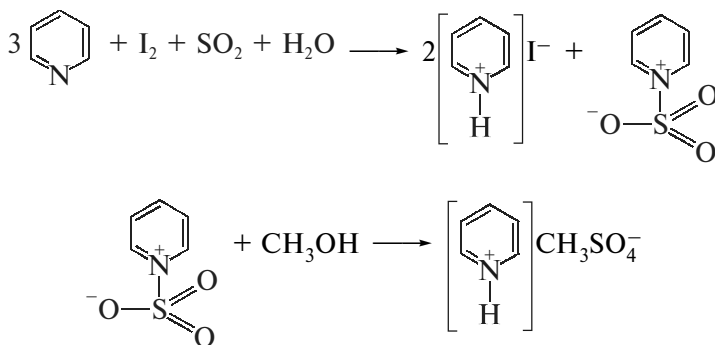
Цей метод дає можливість визначити вологу кількісно — колориметрично, у порівнянні зі стандартом.

V. Метод титрування реактивом К. Фішера (йодометричне визначення вологи). Реактив Фішера – це розчин сульфуру діоксиду, йоду та піридину в метанолі. За допомогою цього реактиву можна визначити швидко й точно будь-яку кількість води як в органічних, так і в неорганічних сполуках. Метод дозволяє визначити як гігроскопічну, так і кристалізаційну воду.

В основі реакції лежить окиснення сірчистого ангідриду йодом у присутності води:



Реакція оборотна. Для того, щоб пов'язати йодоводневу кислоту, а також знизити леткість сірчистого ангідриду, реакцію необхідно проводити в присутності піридину, який як слабка основа пов'язує йодоводневу кислоту та сірчистий ангідрид:



Метод дуже чутливий до вологи, але не може бути застосований до сполук, які реагують з одним або декількома компонентами реактиву. Кінець титрування визначають візуально за зміною забарвлення від жовтого до червонувато-коричневого або електрометрично.

### ВИЗНАЧЕННЯ рН

Важливу інформацію, яка дозволяє підтвердити тотожність та оцінити ступінь чистоти речовини, дає значення рН її розчину, за яким можна судити про наявність домішок кислих або лужних продуктів. Реакція середовища є характеристикою фізико-хімічних властивостей речовини. Ступінь кислотності або лужності розчинів необхідно враховувати при виконанні дослідження доброякісності лікарських засобів та кількісного визначення. Від значення рН розчинів залежать терміни зберігання лікарських речовин, а також особливості їх застосування. Важливе значення

має рН для ін'єкційних розчинів, яке повинно наближатися до рН сироватки крові, щоб не порушити її кислотно-лужний баланс.

Фармакопея рекомендує колориметричний та потенціометричний способи встановлення рН середовища.

*Колориметричний спосіб* базується на властивостях індикаторів змінювати своє забарвлення при зміні в певних інтервалах значення рН середовища. Для виконання досліджень використовують ряд буферних розчинів, рН яких відрізняється на 0,2 одиниці. До серії таких розчинів та досліджуваного розчину додають однакову кількість (2—3 краплі) індикатору. Про значення рН середовища досліджуваного розчину судять за збігом його забарвлення з одним із буферних розчинів.

*Потенціометричний спосіб* належить до фізико-хімічних (електрохімічних) методів. Потенціометричне визначення рН базується на вимірюванні електрорушійної сили (ЕРС) елемента, який складається зі стандартного електрода (з відомим значенням потенціалу) та індикаторного електрода, потенціал якого залежить від рН досліджуваного розчину. Для встановлення рН середовища використовують потенціометри або рН-метри різних марок. Потенціометричний спосіб визначення рН, відрізняючись від колориметричного більш високою точністю, здебільшого використовується для аналізу ін'єкційних розчинів.

## ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ ПЛАВЛЕННЯ

Температура плавлення — дуже важлива фізична константа лікарських речовин органічної природи, використовується для їх ідентифікації (в чистому вигляді або у вигляді похідних: оксимів, амідів, гідразонів та ін.).

Т е м п е р а т у р а п л а в л е н н я — це температура, при якій тверда фаза знаходиться в рівновазі з розплавом. Під час плавлення, поки тверда речовина не перетвориться в рідину, її температура залишається постійною. Чисті речовини мають чіткі температури плавлення, а наявність у них навіть незначної кількості домішок, як правило, її знижує. Оскільки «фармакопейна чистота» допускає вміст певної кількості домішок, окрема фармакопейна стаття наводить інтервал температури плавлення (для більшості речовин у межах 2 °С). За фармакопеею — це інтервал температур між початком і кінцем плавлення. Для визначення температури плавлення фармакопея рекомендує капілярний метод. Прилад і методика визначення температури плавлення наводяться в загальній статті фармакопеї. Як теплоносіє використовується відповідна рідина:

до 80 °С — вода;

80—260 °С — концентрована сульфатна кислота, вазелінове масло, силікони;

260—325 °С — 7 частин сульфатної кислоти і 3 частини калію сульфату.

Швидкість підвищення температури також регламентується фармакопеею і становить від 0,5—1 до 4—6 °С за 1 хвилину.

### ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ ЗАТВЕРДІННЯ

Для воску, жирів та деяких інших речовин, які не мають чіткої кристалічної будови (аморфних речовин), визначають температуру затвердіння.

Температурою затвердіння називають найвищу температуру, яка залишається постійною протягом короткого часу при переході речовин з рідкого стану у твердий.

Прилад і методика визначення температури затвердіння наводяться в загальній фармакопейній статті.

### ВИЗНАЧЕННЯ ТЕМПЕРАТУРИ КИПІННЯ

Температура кипіння — такий самий важливий показник для рідких речовин, як температура плавлення для твердих.

Температура кипіння — це інтервал між початковою (коли перегналися перші 5 крапель рідини) і кінцевою (коли перегналося 95 % рідини) температурою кипіння при нормальному тиску (101,3 кПа — 760 мм рт. ст.). Фармакопея регламентує температурні межі перегонки рідини.

Інтервал для кожної рідкої речовини наводиться в окремій фармакопейній статті.

Визначення проводять шляхом перегонки рідини.

Визначену температуру перераховують на нормальний тиск:

$$t_1 = t_2 + k(101,3 - b),$$

- де  $t_1$  — виправлена температура, °С;  
 $t_2$  — температура кипіння, яка спостерігалася під час досліду при тиску  $b$ , °С;  
 $b$  — атмосферний тиск під час досліду, кПа;  
 $k$  — поправочний коефіцієнт (наведений у загальній статті фармакопеї).

### ВИЗНАЧЕННЯ ГУСТИНИ

Густина — маса одиниці об'єму речовини:  $\rho = m/V$ .

Значення густини підтверджує тотожність, а в окремих випадках (спирт етиловий, гліцерин та ін.) — і кількісний вміст лікарських речовин. Згідно з фармакопеею густину визначають двома способами:

1. За допомогою пікнометра (ваговий) з точністю до 0,001.

$$\rho = \frac{(m_2 - m_0) \cdot 0,99703}{(m_1 - m_0)} + 0,0012,$$

де  $m_0$  — маса порожнього пікнометра;  
 $m_1$  — маса пікнометра з водою;  
 $m_2$  — маса пікнометра з рідиною, що досліджується;  
0,0012 — густина повітря при 20 °С та 101,3 кПа (760 мм рт. ст.);  
0,99703 — густина води при 20 °С з урахуванням густини повітря.  
Цим же способом визначають густину твердих жирів і воску.

2. За допомогою ареометра (точність до 0,01).

Застосування методу не допускається при аналізі сильно летких речовин.

Різновидом ареометра є спиртометр, який використовується для визначення концентрації спирту.

### ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКА ЗАЛОМЛЕННЯ (РЕФРАКТОМЕТРІЯ)

Показник заломлення — співвідношення швидкостей поширення світла у вакуумі та в речовині, що досліджується.

Відносний показник заломлення (відносно повітря):

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta},$$

де  $\alpha$  — кут падіння на поверхню розподілу двох середовищ;  
 $\beta$  — кут заломлення.

Показник заломлення — це постійна величина для кожної речовини (розчину) і залежить від температури, довжини хвилі світла, а в розчинах — ще й від природи розчинника і концентрації.

Метод визначення показника заломлення — рефрактометрія.

Залежність показника заломлення від концентрації розчину виражається формулами:

$$n = n_0 + C \cdot F, \text{ звідки}$$

$$C = \frac{n - n_0}{F},$$

де  $C$  — концентрація розчину, %;  
 $n_0$  — показник заломлення розчинника;  
 $n$  — показник заломлення розчину;  
 $F$  — фактор (величина приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1 %).

Визначення проводять при температурі 20 °С і довжині хвилі  $D$  (589,3 нм) спектра випромінювання натрію. Показник заломлення води в цих умовах:

$$n_D^{20} = 1,3330.$$

У розчинах, що складаються з декількох інгредієнтів:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i$$

або

$$n = n_0 + C_1 F_1 + C_2 F_2 + \dots + C_i F_i,$$

концентрацію одного з компонентів суміші можна розрахувати за формулою:

$$C = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1 - C_2 \cdot F_2 - \dots - C_i \cdot F_i]}{F}.$$

За допомогою рефрактометрії визначають кількісний вміст інгредієнтів у лікарських формах. У випадку багатокомпонентної лікарської форми концентрацію решти компонентів знаходять іншими методами.

#### ВИЗНАЧЕННЯ ПИТОМОГО ОБЕРТАННЯ (ПОЛЯРИМЕТРІЯ)

Оптична активність — це здатність речовини обертати площину поляризації при проходженні через неї поляризованого світла. Наявність оптичних ізомерів характерна для речовин, які мають у своїй структурі асиметричний атом карбону ( $\alpha$ -аміно- та оксикислоти, терпеноїди, деякі алкалоїди та ін.). Ізомери, що обертають площину поляризації за годинниковою стрілкою, — правообертаючі (+ або  $d$ ); проти — лівообертаючі (– або  $l$ ).

Питоме обертання — це обертання площини поляризації, викликане шаром речовини завтовшки 1 дм, поділене на густину (рідину) або перераховане на вміст 1 г речовини в 1 мл об'єму (розчини).

Визначення проводять при температурі 20 °С і довжині хвилі  $D$  (589,3 нм) спектра випромінювання натрію.

Для рідких речовин питоме обертання розраховують за формулою:

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

де  $\alpha$  — вимірний кут обертання;

$\rho$  — густина рідини, г/мл;

$l$  — товщина шару рідини (довжина поляриметричної трубки), дм.

Для розчинів:

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

де  $C$  — концентрація розчину, %.

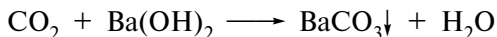
Кут обертання визначають за допомогою спеціальних приладів — поляриметрів.

## ЯКІСНИЙ ЕЛЕМЕНТНИЙ АНАЛІЗ РЕЧОВИН ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

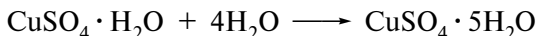
Елементний аналіз дозволяє визначити елементи, що входять до складу речовини. Відкриття ґрунтується на попередній мінералізації — руйнуванні органічних сполук з утворенням простих неорганічних речовин.

### Визначення карбону та гідрогену

Досліджувану речовину змішують з прожареним купрум (II) оксидом у пробірці з відвідною трубкою, яку опускають у баритову воду і нагрівають пробірку з сумішшю в полум'ї пальника. Карбон утворює вуглекислий газ, який викликає помутніння баритової води:



Наявність гідрогену призводить до утворення води, яку виявляють у вигляді крапель у верхній частині пробірки і підтверджують за забарвленням у синій колір безбарвних кристалів прожареного купрум сульфату:



При піролізі суміші речовини із сіркою або натрію сульфідом чи натрію тіосульфатом гідроген утворює сірководень, який виявляють за потемнінням свинцевого паперу:



### Відкриття кисню

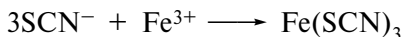
Виявлення кисню часто пов'язано зі значними труднощами і підтверджується визначенням функціональних груп (карбокисильної, гідрокисильної, нітро- та ін.).

## Визначення нітрогену

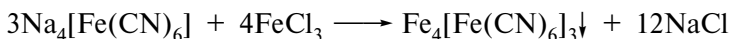
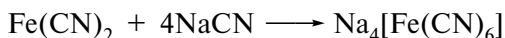
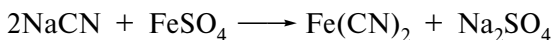
Нітроген можна визначити:

1) за запахом паленого рогу при спалюванні речовини;

2) методом Кала — сплавленням речовини з сумішшю натрію тіосульфату і натрію карбонату. Роданід-іон, який утворився, відкривають реакцією з солями феруму (III) — з'являється червоне забарвлення:



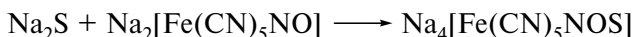
3) спалюванням з металевим натрієм і подальшим утворенням «берлінської блакиті»:



Цей метод дуже чутливий.

## Відкриття сульфур

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 купрум(II) оксиду розкладати при високій температурі галогеновмісні речовини з утворенням галогенідів купрум(II).

Досліджувану речовину на прожареному мідному дротику вносять у безбарвне полум'я, при цьому воно забарвлюється в синьо-зелений ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ) або зелений ( $\text{I}^-$ ) колір.

У випадку позитивної проби Бейльштейна з'ясовують тип зв'язку галогену в речовині — іонний чи ковалентний (за реакцією з  $\text{AgNO}_3$ ).

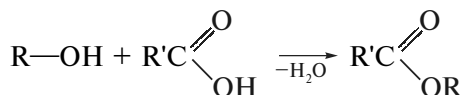
Далі галогеніди ідентифікують аналітичними реакціями. Якщо галоген ковалентно пов'язаний, речовину попередньо мінералізують.

## ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП

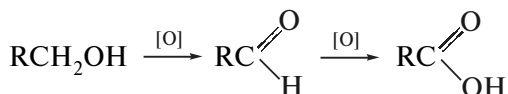
Функціональні групи — реакційноздатні атоми або групи атомів, які зумовлюють властивості речовин.

### Спиртовий гідроксил

1. Реакція етерифікації. При взаємодії спирту з карбоною кислотою в присутності водовіднімаючих засобів утворюється складний ефір, який ідентифікують за запахом або температурою плавлення:



2. Реакція окиснення:



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

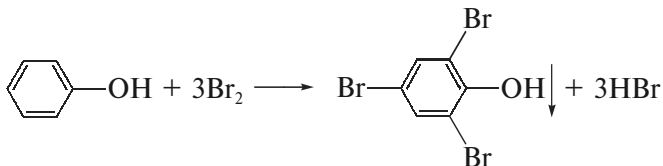
### Фенольний гідроксил

1. Утворення комплексних сполук із солями важких металів. Будова та забарвлення комплексів різні і залежать від кількості й положення в молекулі фенольних гідроксилів та інших функціональних груп.

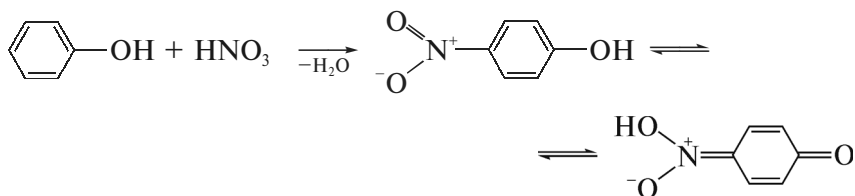
2. Етерифікація. Продукти реакції визначають за фізичними константами.

3. Реакції заміщення в бензольному кільці:

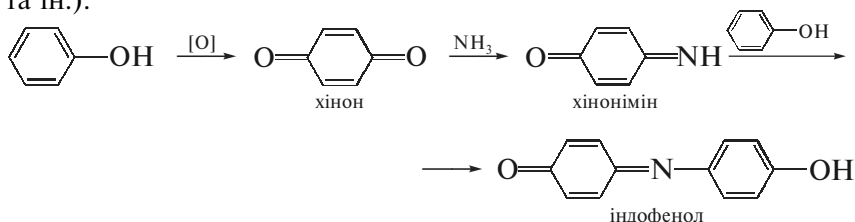
а) бромовання — при взаємодії з бромною водою утворюється білий осад:



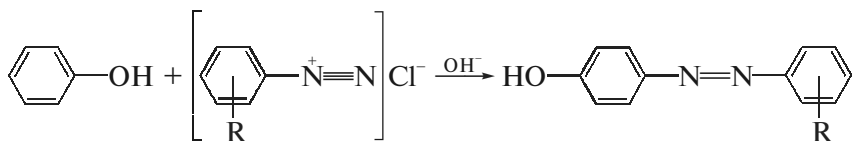
б) нітрування — при взаємодії з нітруючими агентами утворюється забарвлені продукти:



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



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

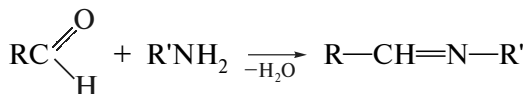


### Альдегідна група

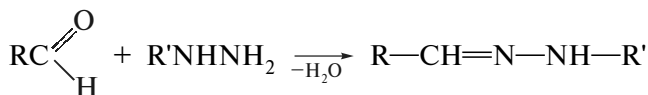
Альдегіди характеризуються високою реакційною здатністю. Для них характерні реакції приєднання, заміщення, окиснення-відновлення та полімеризації.

1. Реакції заміщення кисню:

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

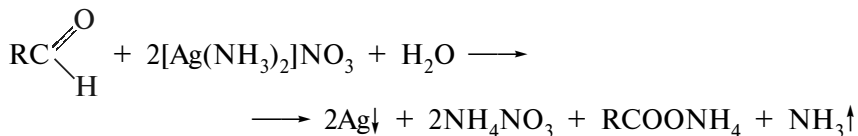


б) з гідразинами утворюються гідразони, які ідентифікують за температурою плавлення або забарвленням:



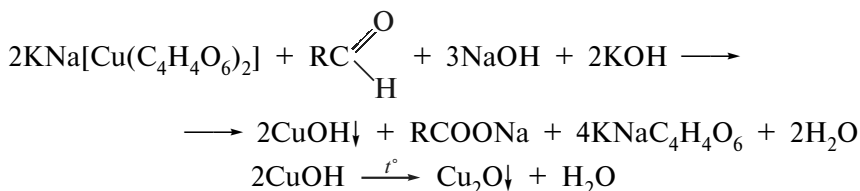
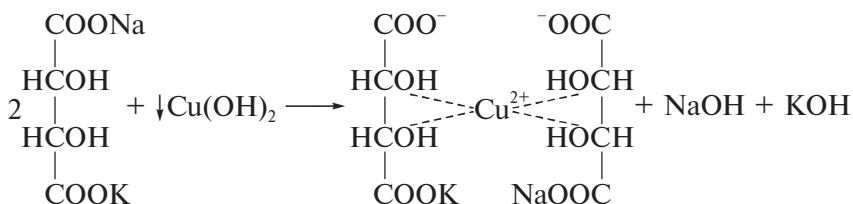
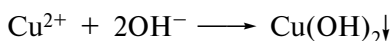
2. Реакції окиснення-відновлення:

а) з реактивом Толленса (реакція «срібного дзеркала»):



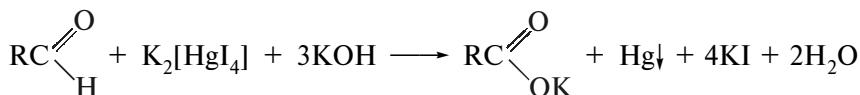
Утворюється сірий осад або наліт металічного срібла на стінках пробірки. Реакцію дають усі альдегіди;

б) з реактивом Фелінга (для аліфатичних альдегідів):



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

г) з реактивом Несслера утворюється темний осад:



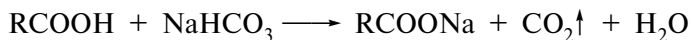
Реакція дуже чутлива і часто використовується для виявлення домішки альдегідів.

### Карбоксильна група

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

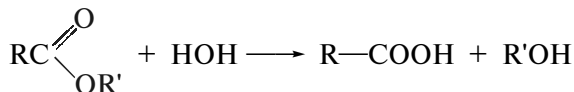
2. Реакції етерифікації (див. спиртовий гідроксил).

3. При взаємодії з розчином натрію гідрокарбонату (на відміну від спиртів і фенолів) виділяється вуглекислий газ:



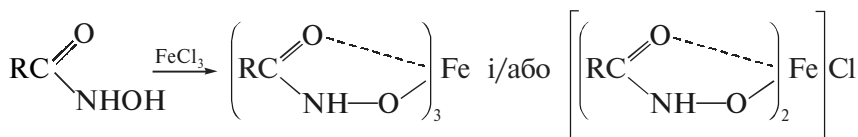
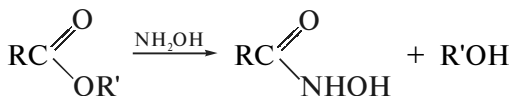
### Складнофірна група

1. Гідроліз у лужному або кислому середовищі:



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

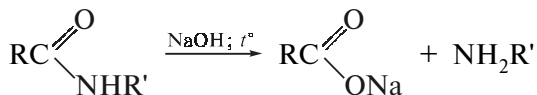
2. Гідроксамова реакція — при взаємодії з гідроксиламіном утворюються безбарвні гідроксамові кислоти, які з солями феруму (III) або купрум (II) дають забарвлені комплекси:



червоно-фіолетовий колір

### Амідна група

1. Лужний гідроліз:

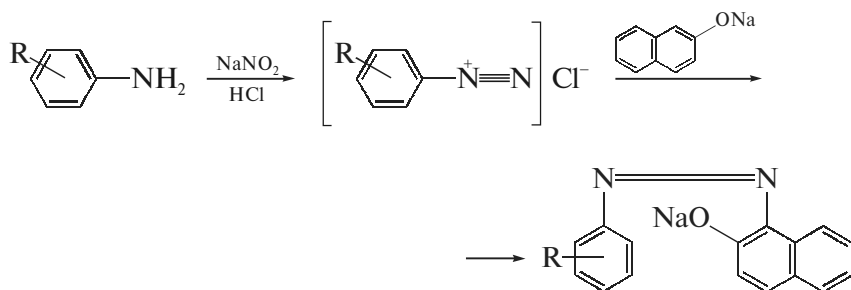


Аміни, які виділяються, виявляють за запахом або хімічними реакціями.

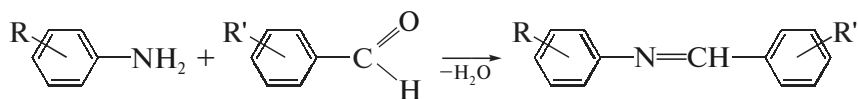
2. Гідроксамова реакція використовується для ідентифікації, наприклад,  $\beta$ -лактамів.

### Первинна ароматична аміногрупа

1. Реакція діазотування та азосполучення (утворення азобарвника):



## 2. Утворення основ Шиффа:



Різновидом цієї реакції є «лігнінова проба».

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

Більш детально ці та інші реакції будуть розглянуті на конкретних прикладах.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ЕЛЕМЕНТІВ VI ТА VII ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ

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 СПОЛУК ГАЛОГЕНІВ З ГІДРОГЕНОМ

Зі сполук цієї групи в медицині застосовується хлороводнева (соляна) кислота — HCl. Вона є складовою частиною шлункового соку людини, де її концентрація становить близько 0,3 %.

#### **Кислота хлороводнева (Acidum hydrochloricum)**

#### **Кислота хлороводнева розбавлена (Acidum hydrochloricum dilutum)** HCl

**Властивості.** Обидва фармакопейні засоби — безбарвні прозорі рідини, зі своєрідним запахом, кислого смаку; 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 хлороводнева має містити хлороводню в межах 24,8—25,2 %, густина її 1,125—1,127 г/см<sup>3</sup>.

Кислота хлороводнева розбавлена містить хлороводню в межах 8,2—8,4 %, густина її 1,040—1,041 г/см<sup>3</sup>.

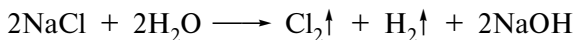
**Здобування.** Промисловий спосіб: прямий синтез з водню та хлору, які утворюються при електролізі розчину натрію хлориду:



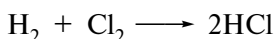
Під дією електричного струму на катоді та аноді відбуваються такі процеси:



Сумарну схему процесу електролізу можна подати рівнянням:

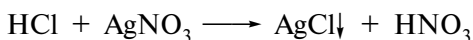


Обидва газу (водень і хлор) спалюють у контактних печах:

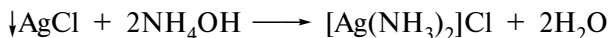


Отриманий хлороводень  $\text{HCl}$  пропускають крізь поглинальні башти з водою, в результаті чого утворюється хлороводнева кислота з концентрацією 35—36 % (яка димить).

**Тотожність.** 1. Розчин лікарської речовини дає характерну реакцію на хлорид-іони:



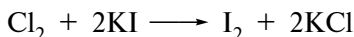
Білий осад аргентуму хлориду розчиняється в розчині амоніаку:



2. При нагріванні лікарського засобу з мангану діоксидом виділяється вільний хлор, який виявляють за запахом:

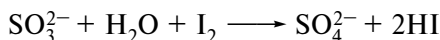


**Специфічні домішки.** Вільний хлор. Визначають за реакцією з калію йодидом у присутності хлороформу:

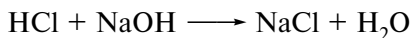


Протягом 1 хвилини шар хлороформу *не повинен* забарвлюватися в рожевий або фіолетовий колір.

**Сульфідна (сірчиста) кислота.** До лікарської речовини додають суміш розчину йоду та крохмалю, сине забарвлення якої не повинно зникнути протягом 30 секунд:



**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = M$ . м.:



2. Кількісний вміст хлороводню можна визначити також за густиною.

**Зберігання.** У склянках з притертими пробками при кімнатній температурі.

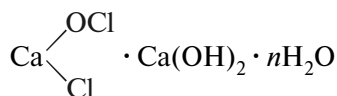
**Застосування.** Внутрішньо в краплях або у вигляді мікстури (частіше з пепсином) при недостатній кислотності шлункового соку.

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ СОЛЕЙ ГІПОХЛОРИТНОЇ ТА ХЛОРОВОДНЕВОЇ КИСЛОТ

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

Дотепер своє значення зберегло хлорне вапно.

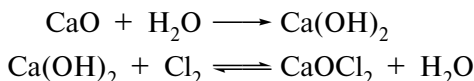
#### Хлорне (білильне) вапно (*Calcaria chlorata*)



Хлорне вапно є змішаною сіллю гіпохлоритної та хлороводневої кислот.

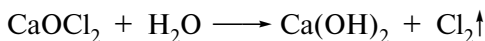
**Властивості.** Білий або ледь сіруватий порошок із запахом хлору, частково розчинний у воді.

**Здобування:**

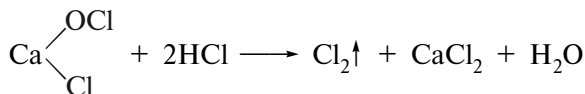


Хлорне вапно завжди містить у своєму складі кальцію гідроксид.

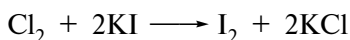
**Тотожність.** 1. Розчин лікарської речовини 1:10 наносять на лакмусовий папірець, з'являється синє забарвлення ( $\text{pH} > 7$ ), яке незабаром зникає внаслідок руйнування індикатору хлором:



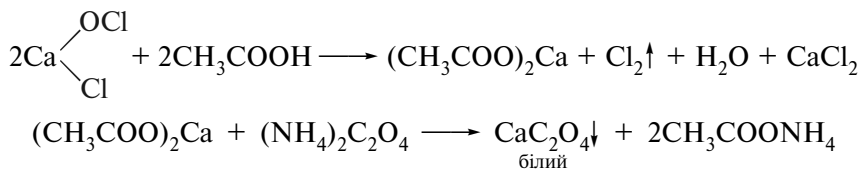
2. При взаємодії хлорного вапна з хлороводневою кислотою воно руйнується з виділенням хлору (хлорний розклад):



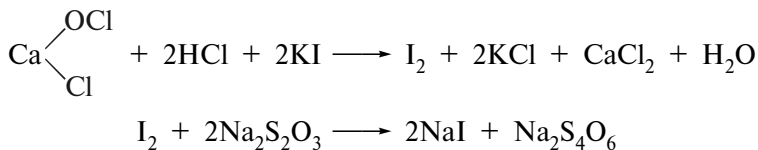
При додаванні розчину калію йодиду з'являється жовте забарвлення:



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



**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. м. \text{Cl}_2$ :



Активного хлору має бути не менше 32 %.

**Зберігання.** У добре 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

**Калію хлорид (Kalii chloridum\*)** KCl

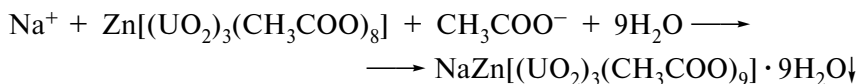
**Властивості.** Безбарвні кристали або білі кристалічні порошки без запаху, солоного смаку. Розчинні в 3 частинах води, нерозчинні в 95 %-вому спирті.

**Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{Na}^+$ :

а) забарвлення полум'я в жовтий колір;

б) специфічною фармакопейною реакцією на іони натрію є реакція з цинкураніацетатом — утворюється осад жовто-зеленого кольору:

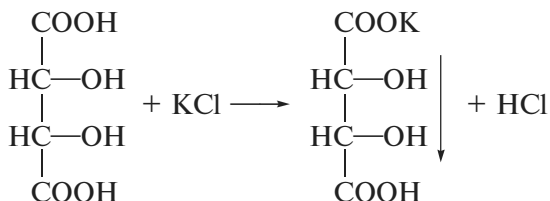
\* Міжнародна назва



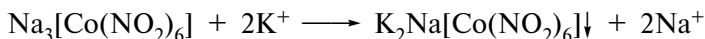
2. Реакції на іони  $\text{K}^+$ :

а) забарвлення полум'я у фіолетовий колір або крізь синє скло — пурпурово-червоний;

б) з тартратною (винною) кислотою в присутності натрію ацетату — утворюється білий осад, розчинний у мінеральних кислотах та лугах:



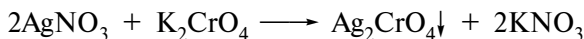
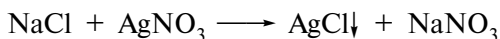
в) з розчином натрію кобальтинітриту (натрію гексанітрокобальтату) — утворюється жовтий осад:



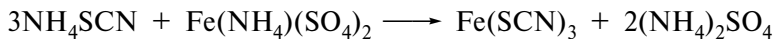
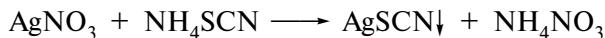
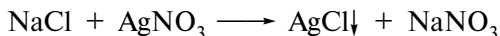
Реакцію проводять в оцтовокислому середовищі.

3. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

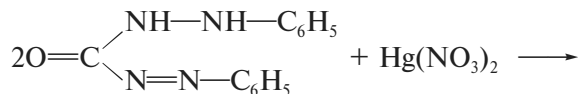
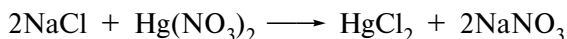
**Кількісне визначення.** 1. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор — калію хромат,  $E = M. m.$ :

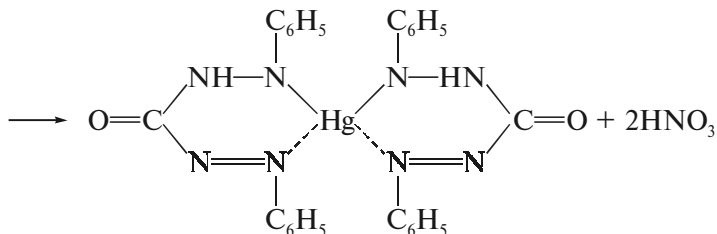


2. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування, індикатор — залізоамонієвий галун,  $E = M. m.$ :

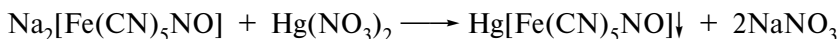


3. Меркуриметрія, пряме титрування, індикатор — дифенілкарбазон,  $E = M. m.$ :





Точку еквівалентності також можна встановлювати за допомогою натрію нітропрусиду:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Для приготування ізотонічного розчину та інших сольових плазмозамінних розчинів.

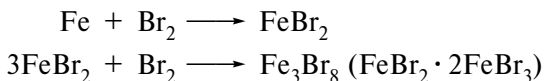
Калію хлорид застосовується при гіпокаліємії (внаслідок прийому діуретиків); антиаритмічний засіб.

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

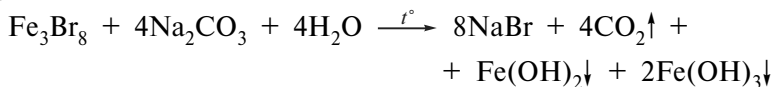
**Калію бромід (Kalii bromidum\*) KBr**

**Властивості.** Безбарвні чи білі кристали або білі дрібнокристалічні порошки без запаху, солоні на смак. Натрію бромід гігроскопічний. Добре розчиняються у воді; натрію бромід розчинний у 10 частинах спирту.

**Здобування.**



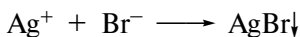
Бромисто-бромний ферум нагрівають з розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  або  $\text{K}_2\text{CO}_3$ :



**Тотожність.** 1. Реакції відповідно на іони  $\text{K}^+$  та  $\text{Na}^+$ .

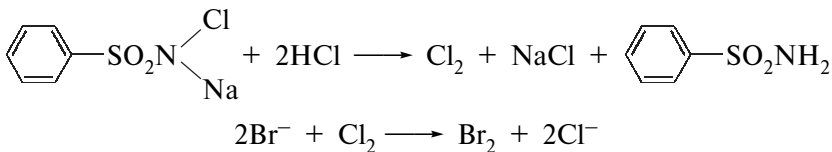
2. Реакції на іони  $\text{Br}^-$ :

а) з аргентуму нітратом:

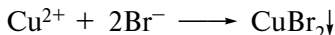


Жовтий осад аргентуму броміду важкорозчинний у розчині амоніаку;

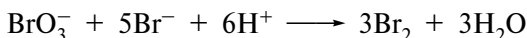
б) з хлораміном Б:



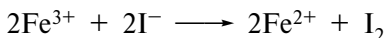
Хлороформний шар забарвлюється в жовто-бурий колір;  
в) неофіційна — з купрум сульфатом у присутності концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$ :



Чорний осад, який утворюється, руйнується при додаванні води.  
**Домішки.** 1. Барій, кальцій, бромати — при додаванні концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  не повинні утворюватись осад  $\text{BaSO}_4$ ,  $\text{CaSO}_4$  або забарвлення  $\text{Br}_2$ :



2. Йодиди — при додаванні феруму (III) хлориду хлороформний шар повинен залишатися безбарвним:



**Кількісне визначення.** Аналогічно натрію та калію хлоридам.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла, в сухому місці.

**Застосування.** Заспокійливі засоби.

### Натрію йодид (Natrii iodidum) NaI

### Калію йодид (Kalii iodidum) KI

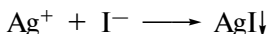
**Властивості.** Білі кристалічні порошки без запаху, солоного (NaI) або солоно-гіркого (KI) смаку. На повітрі сиріють і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, спирті та гліцерині.

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

**Тотожність.** 1. Реакції відповідно на іони  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$ .

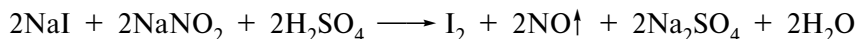
2. Реакції на іони  $\text{I}^-$ :

а) з аргентуму нітратом:

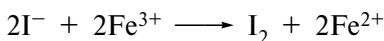


Жовтий колоїдний осад, нерозчинний у розчинах амоніаку;

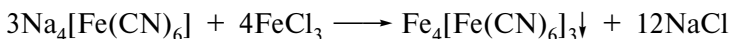
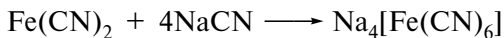
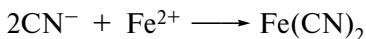
б) окиснення натрію нітритом — йод, що виділяється, забарвлює хлороформний шар у фіолетовий колір:



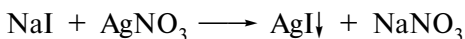
в) з феруму (III) хлоридом у присутності хлороформу:



**Специфічною домішкою** є ціаніди, які визначають за реакцією утворення «берлінської блакиті»:

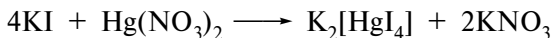


**Кількісне визначення.** 1. Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування, індикатор — натрію еозинат,  $E = M. м.$ :

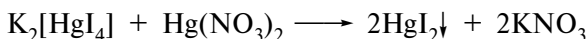


У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожевий колір внаслідок адсорбції індикатору на осаді.

2. Меркуриметрія без індикатору, пряме титрування,  $E = 2M. м.$



У точці еквівалентності зайва крапля ртуті (II) нітрату реагує з калію тетраіодомеркуратом з утворенням червоного осаду ртуті (II) йодиду, що не зникає:



**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла в сухому 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 лікарська речовина, яка використовується для виготовлення різноманітних препаратів, зокрема, розчину йоду спиртового 5 %-вого, розчину йоду спиртового 10 %-вого, йодинолу, розчину Люголя.

### Йод (Iodum)



**Властивості.** Сірувато-чорні з металевим блиском пластинки або зростки кристалів характерного запаху. Леткий при звичайній температурі, при нагріванні сублимується з утворенням фіолетової

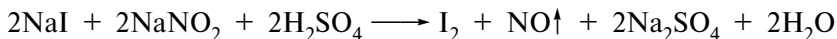
пари. Дуже малорозчинний у воді, легкорозчинний у водних розчинах йодидів, розчинний у 10 частинах 95 %-вого спирту, ефірі та хлороформі. Розчини в хлороформі мають фіолетовий колір.

**Здобування.** Джерела здобування йоду — бурові води та морські водорості (0,5 %).

Процес здобування йоду з нафтових бурових вод складається з декількох стадій:

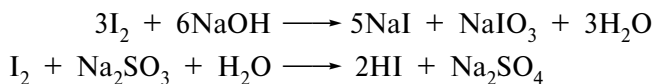
1. Очищення бурових вод від домішок нафти та нафтових кислот.

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

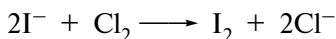


3. Йод адсорбують активованим вугіллям.

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



5. Окиснення йодидів до вільного йоду активним хлором:

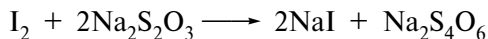


6. Очищення йоду сублімацією.

**Тотожність.** Водний розчин лікарської речовини в присутності йодидів від додавання розчину крохмалю забарвлюється в синій колір.

**Специфічна домішка** — йодистий ціан визначається за реакцією утворення «берлінської блакиті» (див. калію йодид).

**Кількісне визначення.** Розчин йоду в розчині калію йодиду титрують натрію тіосульфатом, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. м.$ :



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

**Застосування.** Антисептичний засіб.

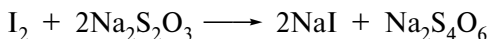
### Розчин йоду спиртовий 5 %-вий (Solutio Iodi spirituosa 5 %)

*Склад:* йоду — 50 г;  
калію йодиду — 20 г;  
води та спирту (95 %-вого) порівну — до 1 л.

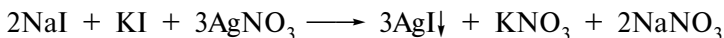
**Властивості.** Прозора рідина червоно-бурого кольору з характерним запахом.

**Тотожність.** При додаванні до препарату розчину крохмалю утворюється синьо-блакитне забарвлення.

**Кількісне визначення.** Вміст йоду визначають титруванням натрію тіосульфатом до знебарвлення розчину,  $E = 1/2M$ . м.:



Вміст калію йодиду визначають за методом Фаянса у відтитрованому розчині,  $E = M$ . м.:



Вміст калію йодиду, %, розраховують за формулою:

$$X_{KI} = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot K - V_{Na_2S_2O_3} \cdot K) \cdot T \cdot 100}{a}$$

Вміст калію йодиду має становити 2 %.

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

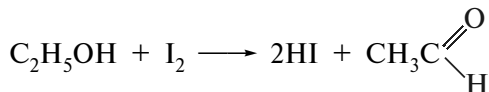
**Застосування.** Антисептичний засіб.

### Розчин йоду спиртовий 10 %-вий (Solutio Iodi spirituosa 10 %)

*Склад:* йоду — 100 г;  
спирту 95 %-вого — до 1 л.

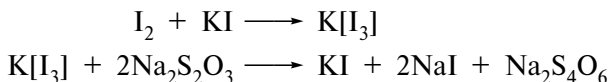
**Властивості і тотожність.** Аналогічні розчину йоду спиртовому 5 %-вому.

**Домішки.** ФС вимагає визначення домішки йодоводневої кислоти, яка може утворюватися при зберіганні:



Домішку визначають алкаліметричним титруванням.

**Кількісне визначення.** До аліквоти розчину додають розчин калію йодиду і титрують розчином натрію тіосульфату до знебарвлення, індикатор — крохмаль, який додають у кінці титрування:



Йоду повинно бути 9,5—10,5 %.

**Зберігання.** Термін зберігання 1 місяць.

**Застосування.** Антисептичний засіб.

## Йодинол (Iodinolum)

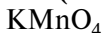
*Склад:* йоду — 1 г;  
калію йодиду — 3 г;  
полівінілового спирту — 9 г;  
води — до 1 л.

Досліджують йодинол аналогічно 5 %-вому спиртовому розчину йоду.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ МАНГАНУ

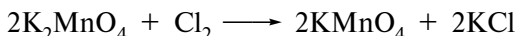
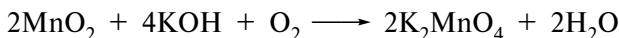
Із речовин похідних елементів побічної підгрупи VII групи (підгрупи мангану) Періодичної системи в медичній практиці застосовується калію перманганат.

### Калію перманганат (Kalii permanganas)



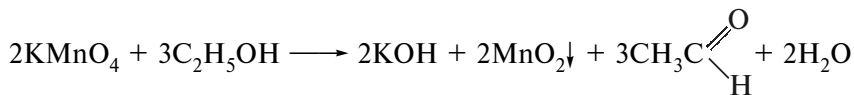
**Властивості.** Темно-червоно-фіолетові кристали з металевим блиском. Розчинний у воді. При взаємодії з речовинами, які легко окиснюються (неорганічними і деякими органічними), може статися вибух.

#### Здобування.

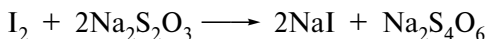
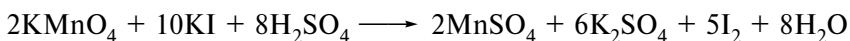


**Тотожність.** 1. При додаванні до лікарської речовини гідрогену пероксиду та розведеної сульфатної кислоти розчин знебарвлюється:  
$$2\text{KMnO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}_2 + 3\text{H}_2\text{SO}_4 \longrightarrow 2\text{MnSO}_4 + \text{K}_2\text{SO}_4 + 5\text{O}_2\uparrow + 8\text{H}_2\text{O}$$

2. Реакції на іони  $\text{K}^+$  у фільтраті після кип'ятіння калію перманганату зі спиртом (для знебарвлення):



**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор — крохмаль,  $E = 1/5M$ . м.:



**Зберігання.** У добре 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 розчин перекису водню, гідроперит і перекис магнію.

### Розчин перекису водню (Solutio Hydrogenii peroxydi diluta)

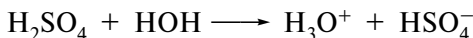


**Властивості.** Прозора безбарвна рідина, слабокислої реакції. Розкладається на світлі, при нагріванні, взаємодії з окисниками, лугами, важкими металами з утворенням кисню.

Як стабілізатор додають 0,05 % натрію бензоату.

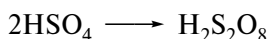
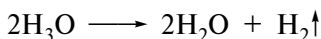
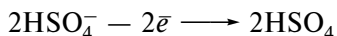
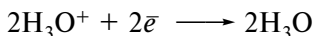
Змішується в усіх співвідношеннях з водою.

**Здобування.** Електроліз розчинів сульфатної кислоти:

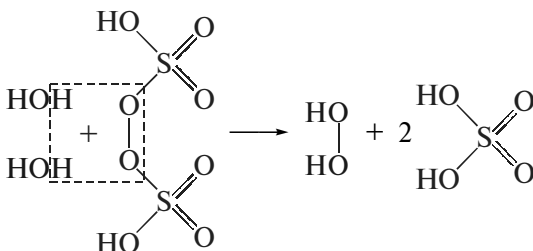


Катод

Анод

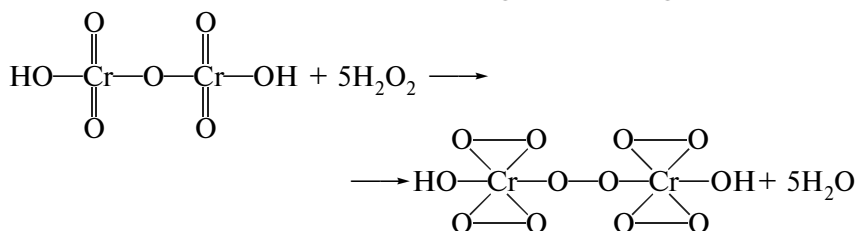
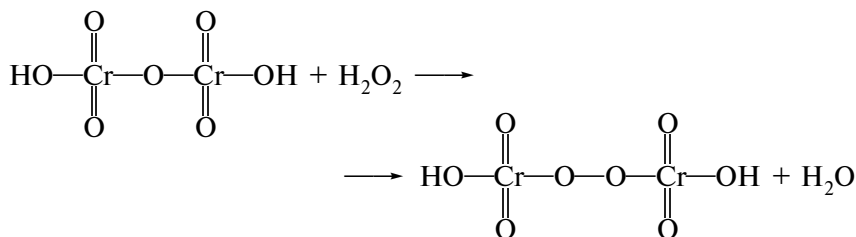
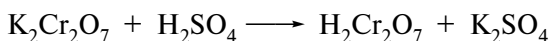


При нагріванні розчину у вакуумі (50 гПа, або 38 мм рт. ст.) до 70—75 °С надсульфатна кислота розкладається з утворенням гідрогену пероксиду:

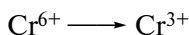


Фармакопейний препарат містить 2,7—3,3 % гідрогену пероксиду.

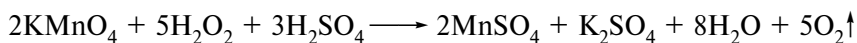
**Тотожність.** Реакція утворення надхромових кислот при взаємодії з калію дихроматом у середовищі сульфатної кислоти в присутності ефіру:



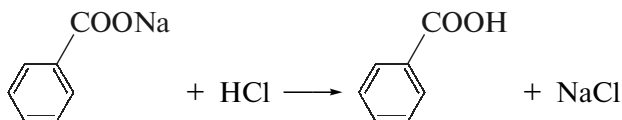
При стоянні синє забарвлення надхромових кислот в ефірно-му шарі переходить у зелене внаслідок відновлення:



**Кількісне визначення.** Перманганатометрія без індикатору, пряме титрування,  $E = 1/2 M. м.$ :



Вміст натрію бензоату (стабілізатор) визначають методом прямої ацидиметрії в присутності ефіру (для вилучення бензойної кислоти), індикатор — суміш метилового оранжевого з метиленовим синім,  $E = M. м.$ :

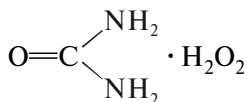


У точці еквівалентності водний шар забарвлюється в бузковий колір.

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

**Застосування.** Антисептичний засіб, має також кровоспинну дію. Використовують для полоскань і промивань.

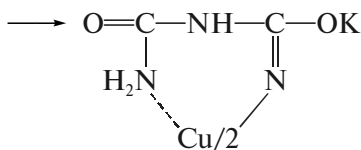
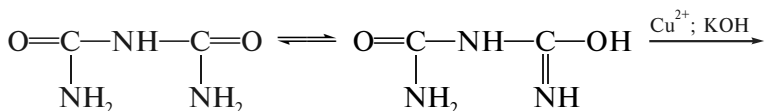
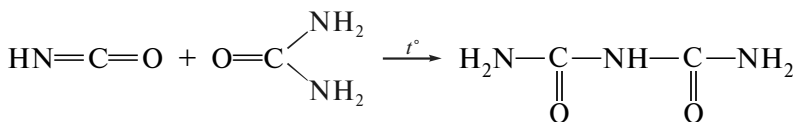
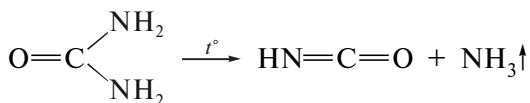
## Гідроперит (Hydroperitum)



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

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

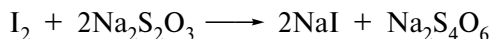
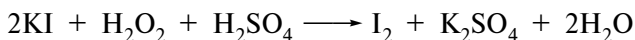
**Тотожність.** 1. Сечовину в розчині гідропериту відкривають за допомогою біуретової реакції — з'являється фіолетове забарвлення:



2. Наявність гідрогену пероксиду підтверджують реакцією утворення надхромових кислот.

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

**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування,  $E = 1/2M. м.$

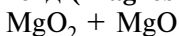


Вміст гідрогену пероксиду — 35 %.

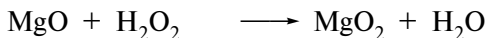
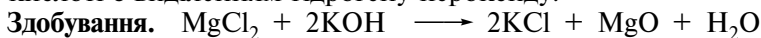
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище +20 °С.

**Застосування.** Див. перекис водню.

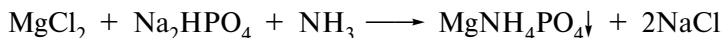
## Магнію пероксид (Magnesii peroxydum)



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

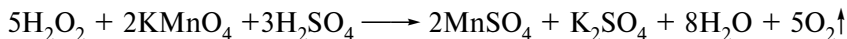
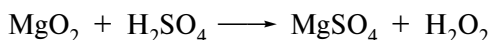


**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Mg}^{2+}$  після розчинення в хлорводневій кислоті:



2. Реакція утворення надхромових кислот.

**Кількісне визначення.** Перманганатометрія без індикатора, пряме титрування,  $E = 1/2M. м.$ :



У лікарському засобі повинно бути не менше 25,9 % магнію пероксиду.

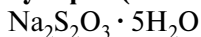
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

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

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ МІСТЯТЬ СУЛЬФУР

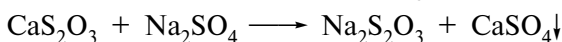
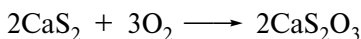
Сульфур — елемент, відомий людині з найдавніших часів. У медичній практиці застосовується як елементарна сірка, так і різноманітні сполуки сульфуру, серед них натрію тіосульфат і натрію сульфат.

## Натрію тіосульфат (Natrii thiosulfas)



**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали без запаху, солонкуватого смаку. В сухому повітрі вивітрюється, у вологому — злегка розпливається. Дуже легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у спирті.

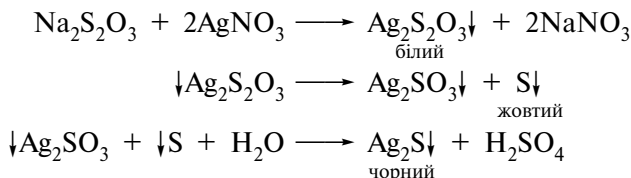
**Здобування.** Окисненням полісульфідів:



**Тотожність.** 1. При додаванні до натрію тіосульфату хлороводневої кислоти відбувається помутніння:



2. При додаванні до лікарської речовини надлишку аргентуму нітрату утворюється білий осад, який повільно жовтіє, буріє, чорніє:



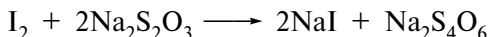
3. Реакції на іони  $\text{Na}^+$ .

**Специфічну домішку** сульфідів визначають з натрію нітроприсидом:



Не повинно з'являтися фіолетове забарвлення.

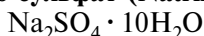
**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування, індикатор — крохмаль,  $E = M$ . м.:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

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

### Натрію сульфат (Natrii sulfas)



**Властивості.** Безбарвні, прозорі кристали, що вивітрюються на повітрі, гірко-солоного смаку. Розчинний у 3 частинах води, практично нерозчинний у спирті.

**Тотожність.** Реакції на іони натрію та сульфати.

**Кількісне визначення.** Фармакопейний метод — ваговий (за утворенням барію сульфату).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Послаблюючий засіб.

### Сірка осаджена (Sulfur praecipitatum)

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

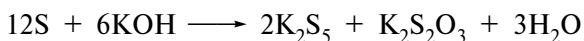
**Здобування.** Здобувають шляхом ретельного розмолу очищеної сірки (*Sulfur depuratum*) на колоїдному млині. В результаті утворюється аморфний порошок блідо-жовтого кольору.

**Тотожність.** 1. Горить синім полум'ям з виділенням  $\text{SO}_2$ .

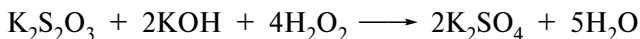
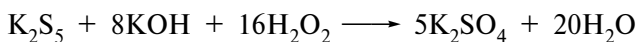
2. Розчин лікарської речовини в гарячому піридині в присутності натрію гідрокарбонату при кип'ятінні забарвлюється в блакитний або зелений колір.

**Кількісне визначення.** Зворотне кислотно-основне титрування; індикатор — метиловий оранжевий,  $E = 1/2M$ . м. Паралельно проводять контрольний дослід.

Лікарський засіб розчиняють у спиртовому титрованому розчині калію гідроксиду:



Спирт відганяють, до залишку додають воду і пергідроль:



Надлишок калію гідроксиду відтитрують кислотою.

Сірки осадженої повинно бути в перерахунку на суху речовину не менше 99 %.

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

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

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ЕЛЕМЕНТІВ III, IV ТА V ГРУПИ ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ

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 АЗОТ

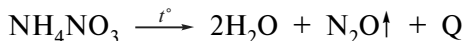
Зі сполук азоту в медицині застосовують: азоту закис, натрію нітрит та розчин амоніаку 10 %-вий.

## Азоту закис (Nitrogenium oxydulatum)



**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.

**Здобування.**



Отриманий азоту закис скраплюють при 15–23 МПа (150–225 атм).

**Тотожність.** 1. Гліюча лучина при внесенні в посуд із азоту закисом займається яскравим полум'ям.

2. При змішуванні азоту закису з рівним об'ємом азоту окису не повинен з'являтися червоний дим (відмінність від кисню).

**Специфічні домішки.** Відповідно до вимог фармакопейної статті в лікарському засобі не допускається наявність домішок: карбону оксиду, карбону діоксиду, арсину, фосфіну, сірководню, галогенів, відновників та окисників, основ та кислот.

**Зберігання.** Азоту закис зберігають у балонах об'ємом 10 л, пофарбованих у сірий колір.

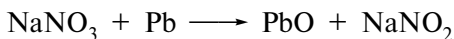
**Застосування.** Як інгаляційний засіб для наркозу в суміші з киснем (азоту закису — 80, кисню — 20 %).

## Натрію нітрит (Natrii nitris)



**Властивості.** Білий з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гігроскопічний. Водний розчин має слаболужну реакцію. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

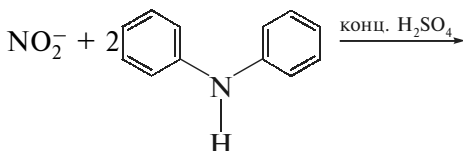
**Здобування:**

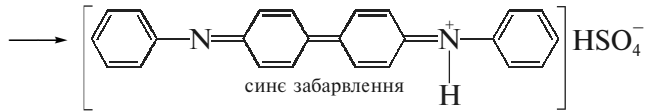


**Тотожність.** 1. Іони натрію виявляють за забарвленням полум'я в жовтий колір або за реакцією з цинкураніацетатом.

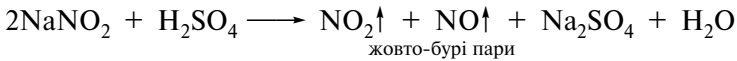
2. Реакції на нітрит-іони:

а) з дифеніламіном:

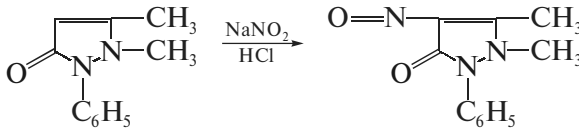




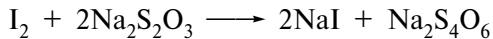
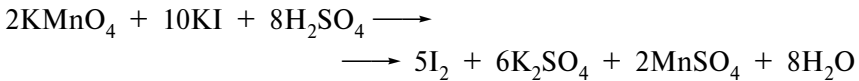
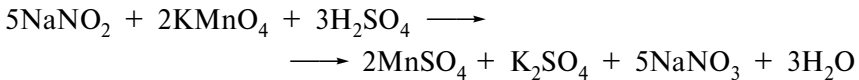
б) з кислотами:



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



**Кількісне визначення.** Зворотнє титрування — до наважки додають розчин калію перманганату, надлишок якого визначають йодометрично, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M$ . м.:

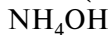


Паралельно проводять контрольний дослід.

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

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

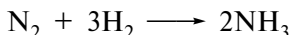
### Амоніак водний концентрований (Solutio Ammonii concentrata)



### Розчин амоніаку 10 %-вий (Solutio Ammonii caustici)

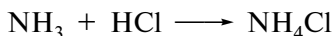
**Властивості.** Прозорі безбарвні рідини з різким запахом, сильно лужною реакцією. Змішуються з водою та 95 %-вим спиртом у всіх співвідношеннях.

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

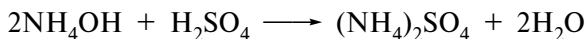


Отриманий амоніак розчиняють у воді.

**Тотожність.** При піднесенні до лікарського засобу скляної па- лички, змоченої розчином хлороводневої кислоти, утворюється білий дим:



**Кількісне визначення.** Зворотне кислотно-основне титрування, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = M. м.$ :



Надлишок сульфатної кислоти відтитровують натрію гідрокси- дом.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі в прохолодному місці.

**Застосування.** Застосовують як засіб швидкої допомоги для збудження дихання і виведення хворого зі стану непритомності.

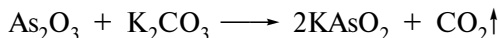
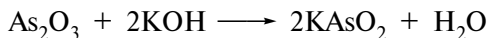
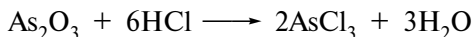
### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ МІСТЯТЬ АРСЕН І БІСМУТ

Фармацевтичними лікарськими засобами є арсенистий ангід- рид  $\text{As}_2\text{O}_3$ , який називають «білим арсеном», розчин калію арсени- ту  $\text{KAsO}_2$  («Фаулерів розчин»), бісмуту нітрат основний.

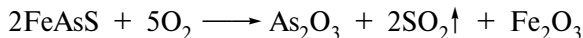
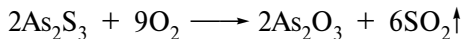
#### Арсенистий ангідрид (*Acidum arsenicosum anhydricum*)



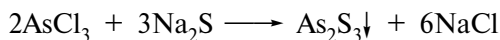
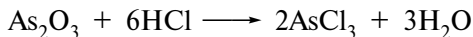
**Властивості.** Важкі білі скло- чи фарфороподібні шматки, час- то шаруватої будови, з раковистим зламом або важкий білий порошок. Дуже повільнорозчинний у воді (68—80 частинах), лег- корозчинний у розчинах  $\text{HCl}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , гліцерині:



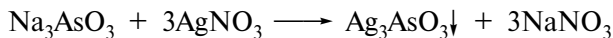
**Здобування.** Спалюванням сульфідних руд у струмені повітря:



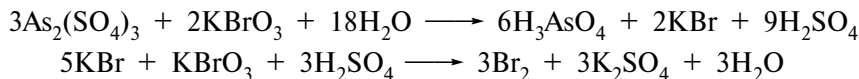
**Тотожність.** 1. Розчин лікарської речовини в хлороводневій кислоті з розчином натрію сульфїду утворює жовтий осад або гель, розчинний у розчинах  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ :



2. До розчину лікарської речовини додають розчин аргентуму нітрату — утворюється жовтий осад, розчинний у розчинах  $\text{HNO}_3$  та  $\text{NH}_4\text{OH}$ :



**Кількісне визначення.** Броматометрія, пряме титрування з контрольним дослідом, індикатор — метиловий червоний,  $E = 1/4M$ . м. У точці еквівалентності відбувається знебарвлення індикатору:

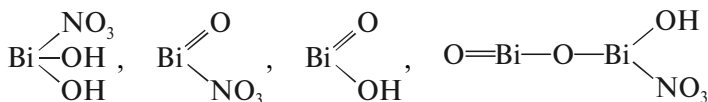


**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

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

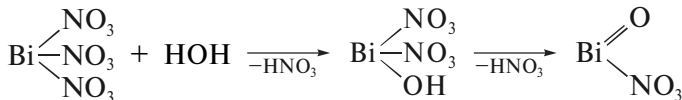
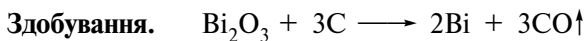
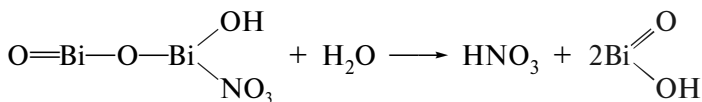
### Бісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitratis)

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



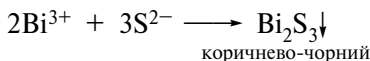
**Властивості.** Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок; практично нерозчинний у воді, спирті; розчинний в  $\text{HCl}$ ,  $\text{HNO}_3$ .

Змочений у воді порошок забарвлює синій лакмусовий папір у червоний колір ( $\text{pH} < 7$ ).

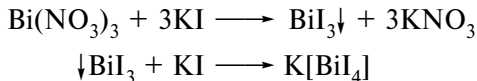


**Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{Bi}^{3+}$ :

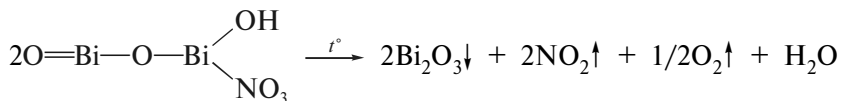
а) з натрію сульфідом:



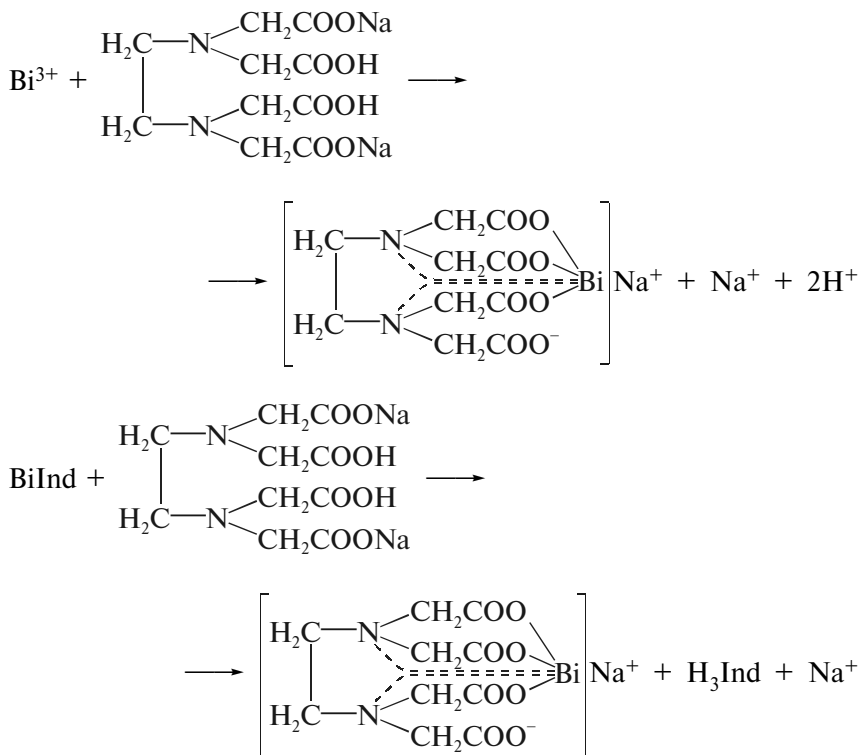
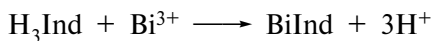
б) з калію йодидом — утворюється чорний осад, розчинний у надлишку реактиву:



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



**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування трилоном Б, індикатор — пірокатехіновий фіолетовий,  $E = 1/2M$ .  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ :



Розрахунок виконують на бісмуту оксид, якого в лікарському засобі має бути не менше 79 і не більше 82 %.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла.  
**Застосування.** В'язучий, антисептичний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ, ЯКІ МІСТЯТЬ КАРБОН

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

### Вугілля активоване (*Carbo activatus*)

**Здобування.** Здобувають піролізом деревини листяних порід дерев 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 фосфатної кислоти 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 ( $d = 10^{-1}—10^{-3}$  см) та ультрапори — невидимі в мікроскоп ( $d = 9,2 \cdot 10^{-7}$  см). Ультрапори відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад 1000 м<sup>2</sup>.

**Домішки.** Оскільки лікарський засіб застосовується у великих дозах, ФС 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 добре закупореній тарі, в сухому місці.

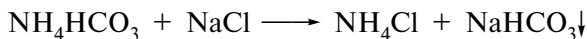
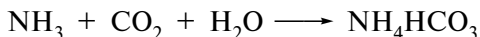
**Застосування.** При диспепсії, харчових інтоксикаціях, отруєнні алкалоїдами, солями важких металів.

### Натрію гідрокарбонат (*Natrii hydrocarbonas*)



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, солонкувато-лужний на смак, стійкий у сухому повітрі, повільно розкладається у вологому. Розчинний у воді, практично нерозчинний у 95 %-вому спирті. Водні розчини мають лужну реакцію.

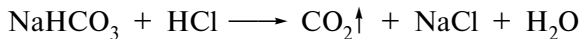
**Здобування.** Методом Сольве (амоніачним):



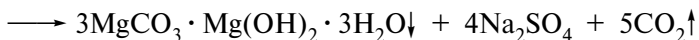
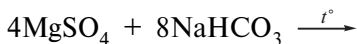
**Тотожність.** 1. За іонами  $\text{Na}^+$ .

2. На іони  $\text{HCO}_3^-$ :

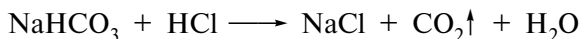
а) при додаванні розчину кислоти до натрію гідрокарбонату виділяються бульбашки газу:



б) гідрокарбонат при взаємодії з насиченим розчином  $\text{MgSO}_4$  утворює білий осад, на відміну від карбонату, тільки при кип'ятінні.



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = M. m.$ :



**Зберігання.** У добре 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.

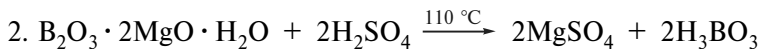
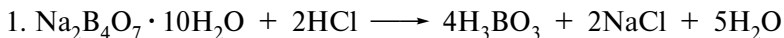
У медицині знаходять застосування борна кислота і бура, які мають дезінфікуючі властивості.

### Кислота борна (*Acidum boricum*)

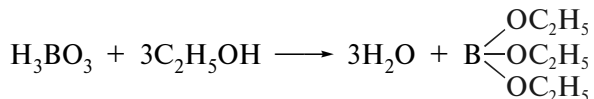


**Властивості.** Безбарвні, блискучі, ледь жирні лусочки або дрібний кристалічний порошок без запаху, легкий з парами води та спирту. При тривалому нагріванні (до  $100^\circ\text{C}$ ) втрачає частину води і переходить у метаборну кислоту  $\text{HBO}_2$ , потім утворюється склоподібна сплавлена маса, яка при подальшому нагріванні спучується і, втративши всю воду, утворює борний ангідрид  $\text{B}_2\text{O}_3$ . Водні розчини мають слабокислу реакцію. Розчинний у 25 частинах води, в 4 частинах киплячої води.

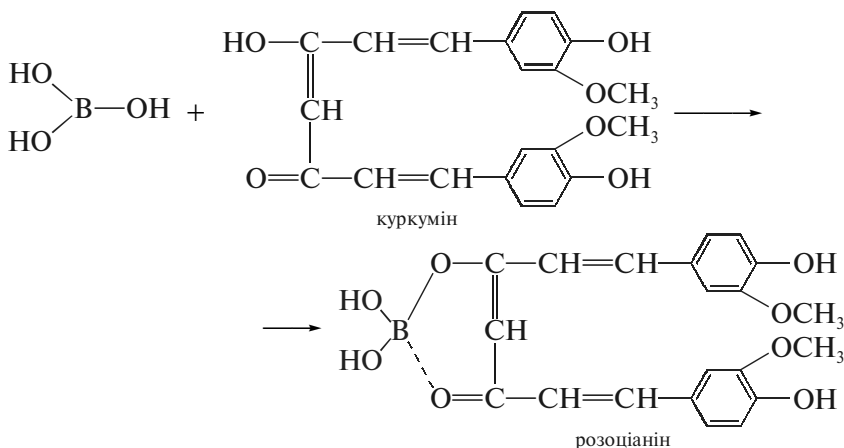
**Здобування.** Кислоту борну здобувають розкладанням бури або боркальциту гарячим розчином хлорводневої кислоти:



**Тотожність.** 1. Суміш борної кислоти зі спиртом і концентрованою сульфатною кислотою горить полум'ям із зеленим окрайком:

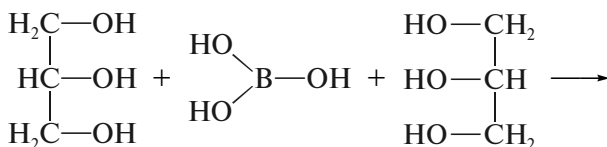


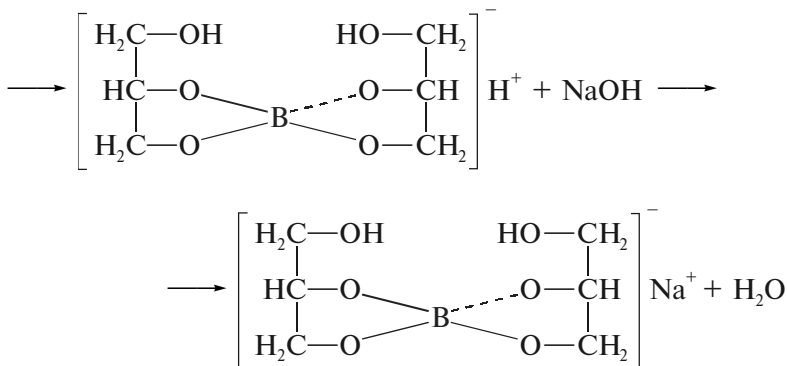
2. Куркумовий папірець забарвлюється в рожевий або бурувато-червоний колір:



Після змочування розчином амоніаку забарвлення переходить у зеленувато-чорне.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі гліцерину або в присутності інших багатоатомних спиртів, наприклад глюкози, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. m.$ :





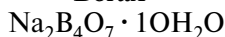
При титруванні натрію гідроксидом водних розчинів борної кислоти без додавання гліцерину утворюється метаборат  $\text{NaBO}_2$ , який сильно гідролізується. Внаслідок цього середовище стає лужним раніше, ніж настає точка еквівалентності.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

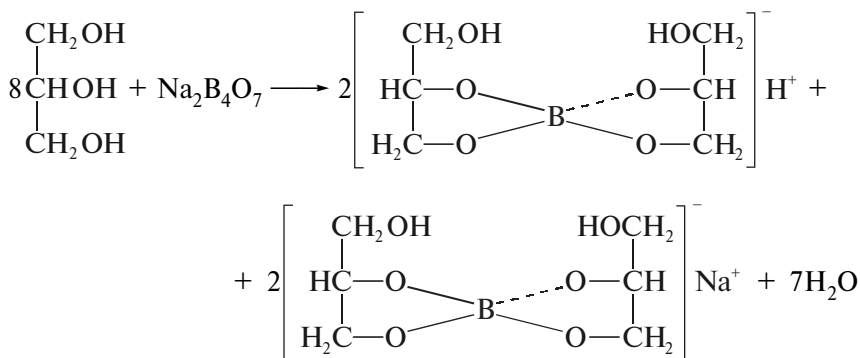
**Застосування.** Антисептичний засіб, зовнішньо у вигляді водних розчинів (2—4 %) для полоскання рота, горла, промивання очей, а також у вигляді мазі (5—10 %) та в присипках при захворюваннях шкіри.

### Натрію тетраборат (бура) (Natrii tetraboras)

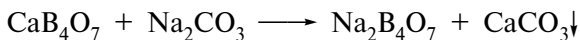
**Ворак\***



**Властивості.** Безбарвні, прозорі кристали, які легко вивітрюються, або білий кристалічний порошок. Розчинний у воді, дуже легкорозчинний — у киплячій, нерозчинний у спирті, легкорозчинний у гліцерині. Водні розчини солонкувато-лужні за смаком і мають лужну реакцію. Реакція гліцеринових розчинів кисла.



**Здобування.** На борокальцит діють гарячим розчином соди:

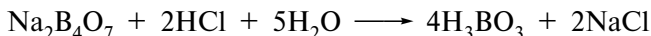


Кальцію карбонат відфільтровують і з холодного розчину ви-кристалізуюють натрію тетраборат.

**Тотожність.** 1. Див. борну кислоту.

2. Реакції на іони  $\text{Na}^+$ .

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = 1/2M. м.$ :



2. Алкаліметрія гліцеринових розчинів (див. борну кислоту),  $E = 1/2M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

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

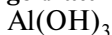
## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ АЛЮМІНІЮ

Алюміній (від алюмен—галун) — один з найрозповсюдженіших елементів земної кори: де його вміст становить 8,8 %, має амфотерний характер.

У медичній практиці застосовується алюмінію гідроксид.

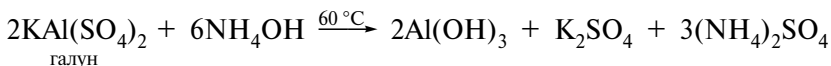
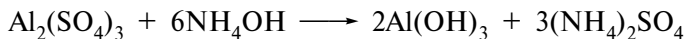
### Алюмінію гідроксид (Aluminii hydroxydum)

Algeldratum\*

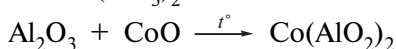
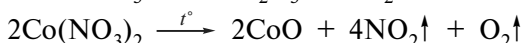
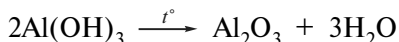


**Властивості.** Білий пухкий аморфний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний при нагріванні в розбавлених кислотах та розчинах їдких лугів з утворенням прозорого або слабо-мутного розчину.

**Здобування.**



**Тотожність.** При прожарюванні речовини з розчином кобальту нітрату утворюється кобальту алюмінат («тенарова синь»):



**Кількісне визначення.** Ваговим методом у перерахунку на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , який утворюється при прожарюванні.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

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

Є однією зі складових частин препарату «Альмагель» ( $\text{Al}(\text{OH})_3 \cdot \text{MgO}$ ).

## 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

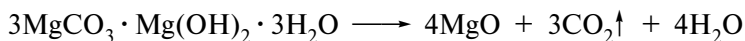
Магній належить до елементів, які найбільш широко розповсюджені в природі. Його вміст у земній корі сягає 2 %. Маючи високу хімічну активність, у природі зустрічається тільки у вигляді сполук: доломіт  $\text{MgCO}_3 \cdot \text{CaCO}_3$ , магнезит  $\text{MgCO}_3$ , тальк  $3\text{MgO} \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

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.

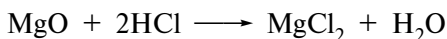
### Магнію оксид (*Magnesii oxydum\**) $\text{MgO}$

**Властивості.** Білий, дрібний, легкий порошок без запаху; практично нерозчинний у воді, легкокорозійний у кислотах. На повітрі, поступово поглинаючи вуглекислий газ, переходить у магнію карбонат.

**Здобування.** Прожарюванням магнію карбонату основного при  $900\text{—}1000\text{ }^\circ\text{C}$ :



**Тотожність.** Підтверджується після його розчинення в хлорводневій кислоті:

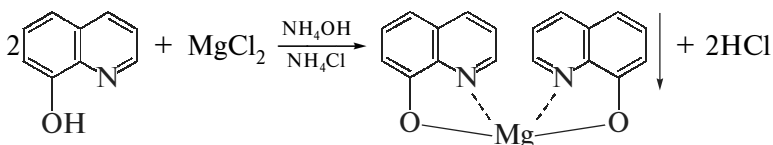


1. Реакція на іони  $Mg^{2+}$ :

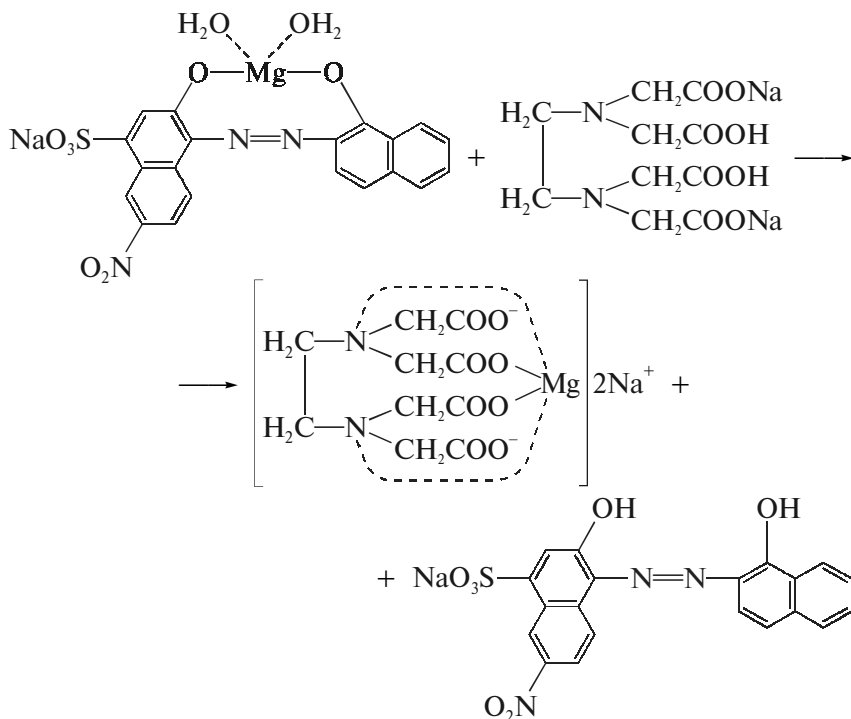


Утворюється білий кристалічний осад.

2. Для ідентифікації іонів магнію можна використовувати також органічні реактиви. Найбільш розповсюдженим та специфічним є 8-оксихінолін, який з іоном магнію в середовищі амоніачного буфера утворює жовто-зелений кристалічний осад:

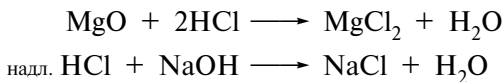


**Кількісне визначення.** 1. Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буфера після розчинення у хлороводневій кислоті, індикатор — кислотний хром чорний спеціальний,  $E = M. м.$ :

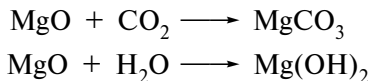


2. Кислотно-основне титрування. Наважку магнію оксиду розчиняють у надлишку  $1M$  розчину хлороводневої кислоти, який

потім відтитрують 1M розчином натрію гідроксиду в присутності метилового оранжевого,  $E = 1/2M$ . м.:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, оскільки магнію оксид взаємодіє з вуглекислим газом 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 хлороводневу кислоту шлункового соку, перетворюється в магнію хлорид, який проявляє проносний ефект. Застосовується також при отруєнні кислотами.

Магнію оксид є однією зі складових частин препарату «Альмагель» та антидоту при отруєнні арсеном.

### Магнію сульфат (Magnesii sulfas\*)

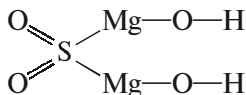
$$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$$

**Властивості.** Безбарвні призматичні кристали, які вивітрюються на повітрі, гірко-солоні на смак. Розчинні в 1 частині води, 0,3 частинах киплячої води, практично нерозчинні в спирті.

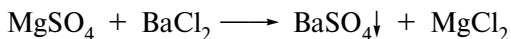
**Здобування.** Розчиненням магнезиту в гарячій розведеній сульфатній кислоті:



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

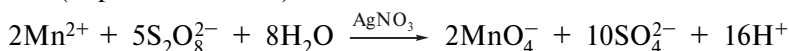


- Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{Mg}^{2+}$ .  
2. Реакція на іони  $\text{SO}_4^{2-}$ :



**Специфічна домішка.** Манган. Наважку речовини нагрівають з концентрованою сульфатною кислотою та аргентуму нітратом (ка-

талізатор), а потім додають амонію персульфат і знову нагрівають до кипіння; паралельно проводять контрольний дослід. У разі присутності домішки мангану з'являється червоно-фіолетове забарвлення (перманганат-іон).



У пробірку з контрольним розчином додають 0,01M розчин калію перманганату до тих пір, доки забарвлення не порівнюється із забарвленням досліджуваного розчину.

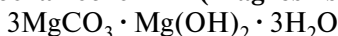
**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буфера, індикатор — кислотний хром чорний спеціальний,  $E = M. м.$

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

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

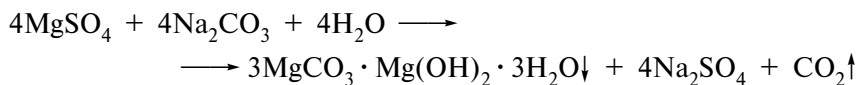
При отруєнні магнію сульфатом як антидот використовують солі кальцію.

### Магнію карбонат основний (Magnesii subcarbonas\*)



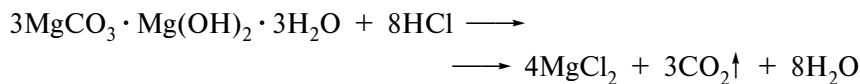
**Властивості.** Білий, легкий порошок без запаху та смаку. Практично нерозчинний у воді та спирті. Розчинний у мінеральних кислотах.

**Здобування.**



**Тотожність.** 1. Реакції на іони магнію.

2. Реакція на карбонати (виділення вуглекислого газу при додаванні кислоти):



**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буфера після розчинення у хлороводневій кислоті, індикатор — кислотний хром чорний спеціальний. Оскільки склад речовини непостійний, розрахунок ведуть на магнію оксид, якого має бути 40—44 %,  $E = M. м.$  MgO.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

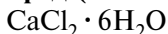
**Застосування.** В'яжучий та антацидний засіб.

## 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.

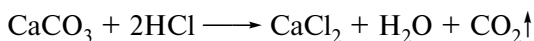
У природі сполуки кальцію зустрічаються у вигляді карбонатів (вапняк, крейда, мармур), сульфатів (гіпс —  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , ангідрит —  $\text{CaSO}_4$ ), фторидів (флюорит —  $\text{CaF}_2$ ), фосфатів (апатит, фосфорит).

### Кальцію хлорид (*Calcii chloridum\**)

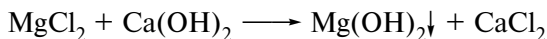
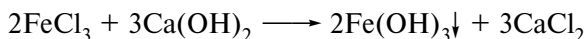


**Властивості.** Безбарвні кристали без запаху, гірко-солоні на смак, дуже гігроскопічні, на повітрі розпливаються, Дуже легко розчиняються у воді, викликаючи при цьому сильне охолодження розчину, легкорозчинні в 95 %-вому спирті; плавляться близько  $34^\circ\text{C}$  у своїй кристалізаційній воді.

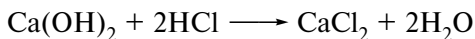
**Здобування.** Розчиненням крейди в хлороводневій кислоті з подальшим очищенням та концентруванням:



У природних мінералах містяться домішки іонів магнію та феруму, які при обробці хлороводневою кислотою 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:



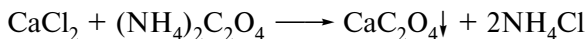
Розчин збагачується кальцію хлоридом, а домішки випадають в осад, який відфільтровують. Надлишок кальцію гідроксиду переводять у кальцію хлорид хлороводневою кислотою:



**Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{Ca}^{2+}$ :

а) забарвлення безбарвного полум'я пальника в цегляно-червоний колір;

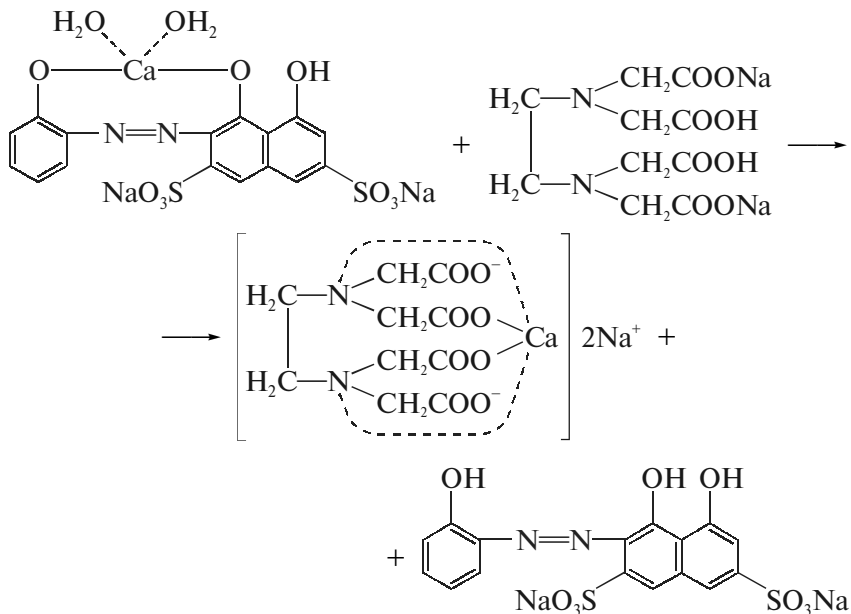
б) утворення білого осаду при додаванні амонію оксалату до розчину лікарської речовини:



Осад розчинний у розведених мінеральних кислотах і нерозчинний в оцтовій кислоті.

2. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування в присутності амоніачного буфера, індикатор — кислотний хром темно-синій,  $E = M. m.$ :



**Зберігання.** У щільно закупореній тарі із запарафінованими пробками в сухому місці. Оскільки кальцію хлорид надзвичайно гігроскопічний і під дією вологи розпливається, рекомендується спочатку готувати 50 %-вий 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, який нерозчинний ні у воді, ні в кислотах, ні в лугах, тому не отруйний, на відміну від розчинних солей барію, що мають високу токсичність.

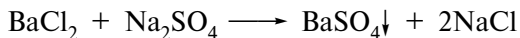
У природі барій зустрічається у вигляді мінералів:  $\text{BaSO}_4$  — барит,  $\text{BaCO}_3$  — вітерит.

## Барію сульфат (Barii sulfas)



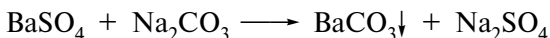
**Властивості.** Білий пухкий порошок без запаху та смаку, нерозчинний у воді, розбавлених кислотах і лугах.

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

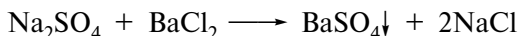


Щоб барію сульфат був дрібнодисперсним, розчини повинні бути дуже розбавленими. При цьому необхідно додавати будь-який слизистий відвар, який відіграє роль захисного колоїду (наприклад, льонової слиз).

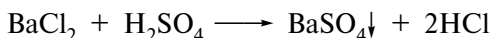
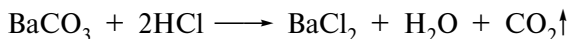
**Тотожність.** Лікарську речовину кип'ячать з натрію карбонатом:



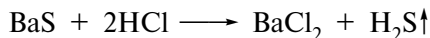
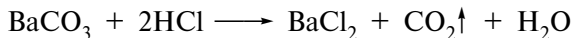
Суміш фільтрують. На фільтрат діють розчином барію хлориду в присутності хлороводневої кислоти — утворюється білий осад (сульфат-іон):



Осад барію карбонату на фільтрі розчиняють у хлороводневій кислоті й до фільтрату додають сульфатну кислоту — виділяється білий осад барію сульфату (іон барію):



**Специфічні домішки.** Оскільки барію сульфат застосовують 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:



Сульфіді визначають нагріванням лікарської речовини з розчином хлороводневої кислоти до кипіння в колбі, накритій фільтрувальним папером, змоченим розчином плюмбуму (II) ацетату — при цьому не повинно бути потемніння паперу від плюмбуму сульфідіду.

Розчинні солі барію та барію карбонат визначають після нагрівання до кипіння з льодяною оцтовою кислотою і випарювання

фільтрату до сухого залишку, який збовтують з водою і фільтрують. Фільтрат не повинен виділяти осаду при додаванні сульфатної кислоти.

Для підтвердження доброякісності лікарської речовини визначають ступінь її дисперсності.

**Кількісне визначення.** Не проводять.

**Зберігання.** У щільно закупорених 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 розповсюджений 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.

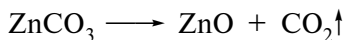
Установлено, що цинк є синергетиком вітамінів, тобто сприяє прояву їх дії.

### Цинку оксид (Zinci oxydum\*)

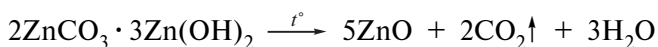
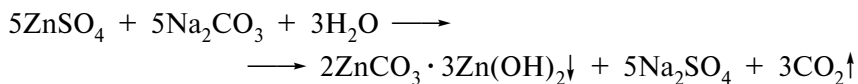
$ZnO$

**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком аморфний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді та спирті, розчинний у розчинах лугів, розведених мінеральних кислотах. Поглинає вуглекислоту повітря.

**Здобування.** 1. Прожарюванням цинкового шпату:



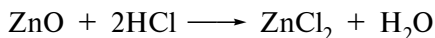
2. Прожарюванням при  $250^\circ C$  свіжоосадженого основного цинку карбонату, який добувають із цинку сульфату за реакцією:



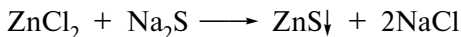
**Тотожність.** 1. При прожарюванні цинку оксид жовтіє, а при охолодженні знов набуває білого кольору.

2. Реакції на іони  $Zn^{2+}$ .

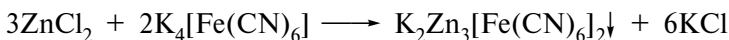
Випробування проводять після розчинення цинку оксиду в розбавленій хлороводневій кислоті:



а) з натрію сульфідом утворюється білий осад:



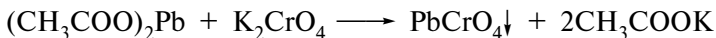
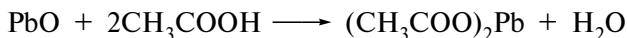
б) з калію фероціанідом — білий драглистий осад:



в) нефармакопейна реакція — при прожарюванні цинку оксиду з кобальту (II) нітратом утворюється характерне зелене забарвлення (зелень Рінмана):



**Специфічна домішка.** Плюмбуму оксид. Визначають після розчинення лікарської речовини в розбавленій оцтовій кислоті. Одержаний розчин, якщо потрібно, фільтрують та додають декілька крапель розчину калію хромату — розчин повинен залишатися прозорим:



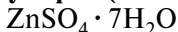
**Кількісне визначення.** Комплексометрія, пряме титрування в присутності амоніачного буфера, індикатор — кислотний хром чорний спеціальний,  $E = M. m.$

**Зберігання.** В добре закупореній тарі, оскільки цинку оксид поглинає вуглекислоту повітря і перетворюється на цинку карбонат основний.

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

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

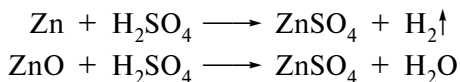
### Цинку сульфат (Zinci sulfas\*)



**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок без запаху. На повітрі вивірюється. Водний розчин має

кислу реакцію. Лікарський засіб легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у спирті, повільнорозчинний у 10 частинах гліцерину.

**Здобування.** Дією розбавленої сульфатної кислоти на металічний цинк або цинку оксид:



**Тотожність.** 1. Реакції на цинк-іони (див. цинку оксид).

2. Реакція на сульфати.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування в присутності амоніачного буфера, індикатор — кислотний хром чероний, спеціальний,  $E = M. m.$

**Зберігання.** У добре 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). Вища разова доза — 1 г.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ, ЯКІ МІСТЯТЬ МЕРКУРІЙ

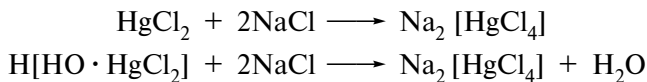
Рідкий метал ртуть та її сполуки відомі з глибокої давнини. Ще за 3000 років до нашої ери її застосовували в Китаї для лікування прокази.

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

### Меркурію дихлорид (сулема) (*Hydrargyri dichloridum\**)

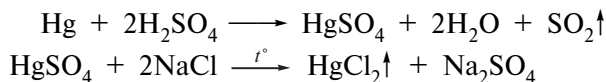


**Властивості.** Важкий білий порошок або білі кристали. Плавиться при нагріванні та випаровується при прожарюванні (випробування проводять під тягою). Водні розчини мають кислу реакцію внаслідок утворення комплексної кислоти  $\text{H}[\text{HO} \cdot \text{HgCl}_2]$ . При додаванні натрію хлориду кисла реакція зникає внаслідок утворення нейтральної солі:

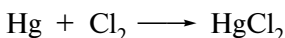


Лікарський засіб розчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді та спирті, розчинний в ефірі.

**Здобування.** 1. Металічну ртуть розчиняють при нагріванні в сульфатній кислоті в присутності невеликої кількості нітратної кислоти. Розчин випарюють до сухого залишку, залишок меркурію (II) сульфату змішують з натрію хлоридом та невеликою кількістю мангану пероксиду і знов нагрівають. Меркурію дихлорид сублимується, а натрію сульфат залишається:



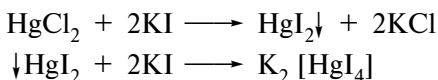
2. При нагріванні при 335—340 °С суміші парів ртуті та хлору:



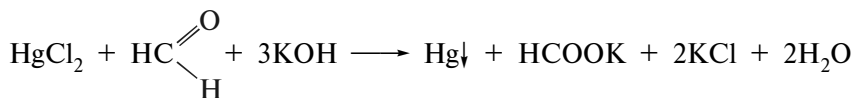
При здобуванні сулеми цим способом як домішка утворюється меркурію монохлорид  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ . Для очищення отриманої сулеми від меркурію монохлориду її сублимують, а потім кристалізують зі спирту або води, в яких меркурію монохлорид нерозчинний.

**Тотожність.** 1. Реакція на  $\text{Cl}^-$ .

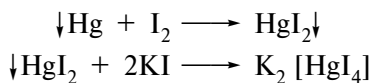
2. Катіони меркурію (II) виявляють поступовим додаванням розчину калію йодиду. Випадає червоний осад, розчинний у надлишку реактиву:



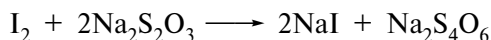
**Кількісне визначення.** Йодометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M$ . м. Лікарський засіб відновлюють формальдегідом у лужному середовищі:



Отриману ртуть окиснюють надлишком 0,1M розчину йоду в присутності калію йодиду:



Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**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 ртуть дихлорид 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.

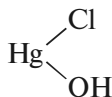
### Ртуть оксид жовтий (*Hydrargyri oxydum flavum*) HgO

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

**Здобування.** Взаємодією розчинів ртуть дихлориду та натрію гідроксиду:

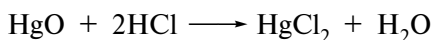


Для здобування лікарського засобу, який не містить сторонніх домішок, розчин ртуть дихлориду додають до розчину натрію гідроксиду, а не навпаки, щоб запобігти утворенню основної солі:

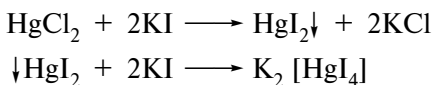


Ртуть оксид залежно від способу здобування може бути жовтого або червоного кольору. Колір залежить від ступеня дисперсності отриманого оксиду: дрібнодисперсний ртуть оксид жовтого кольору, крупнодисперсний — червоного. Червоний ртуть оксид в медицині не застосовується.

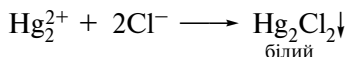
**Тотожність.** Підтверджують після розчинення в хлороводневій кислоті



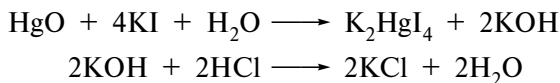
реакцією на іони ртуть (II) — при дії розчину калію йодиду виділяється червоний осад, розчинний у надлишку реактиву:



**Специфічна домішка.** Сполуки ртуть (I) — відкривають хлороводневою кислотою:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія за замісником, пряме титрування. Наважку розчиняють у воді, яка містить надлишок калію йодиду. Калію гідроксид, який утворюється, відтитровують розчином хлороводневої кислоти в присутності індикатору — метилового червоного,  $E = 1/2M. м.$ :



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

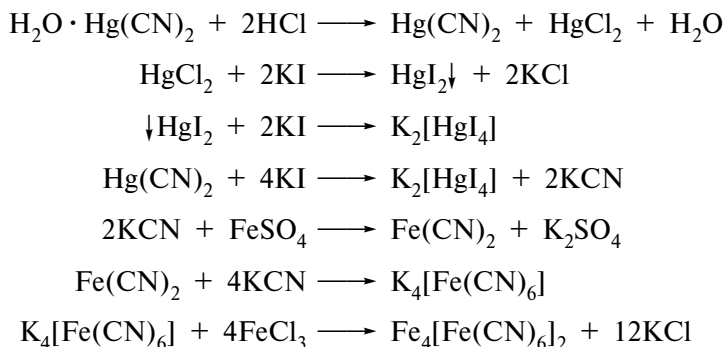
**Застосування.** Зовнішній антисептичний засіб при шкірних захворюваннях для приготування очних мазей.

### Меркурію оксиціанід (Hydrargyri oxycyanidum)

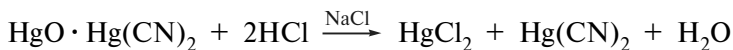
$$\text{HgO} \cdot \text{Hg}(\text{CN})_2$$

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

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

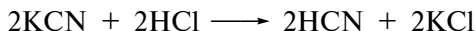
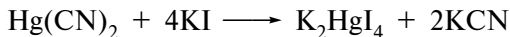


**Кількісне визначення.** Меркурію (II) оксид визначають методом ацидиметрії, пряме титрування, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = 1/2M. м.$ :



Лікарський засіб повинен містити не менше 45,7 %  $\text{HgO}$ .

До відтитрованої рідини додають калію йодид і непрямую ацидиметрією за замісником визначають меркурію ціанід,  $E = 1/2M. м.$ :



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

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

**Застосування.** Зовнішній антисептичний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ЕЛЕМЕНТІВ І ТА VIII GRUP ПЕРІОДИЧНОЇ СИСТЕМИ

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

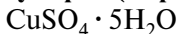
Іншою особливістю елементів побічної підгрупи є здатність до комплексоутворення й окиснювальні властивості їх солей, причому  $\text{Cu}^{2+}$  частіше відновлюється до  $\text{Cu}^+$ , а  $\text{Ag}^+$  — до металічного срібла.

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ КУПРУМУ Й АРГЕНТУМУ

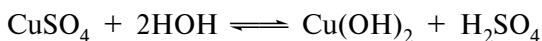
Внаслідок токсичності сполуки елементів побічної підгрупи I групи не так широко використовуються в медицині як сполуки елементів головної підгрупи.

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

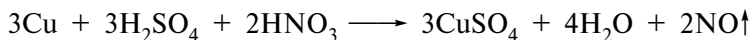
#### Купруму сульфат (*Cupri sulfas\**)



**Властивості.** Сині кристали, без запаху, металевого смаку. Повільно вивітрюються на повітрі. Легкорозчинні у воді, гліцерині, нерозчинні у 95 %-вому спирті. Водні розчини мають кислу реакцію внаслідок гідролізу:



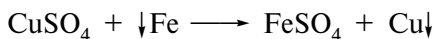
**Здобування.** Розчиненням чистої міді в концентрованій сульфатній кислоті в присутності концентрованої нітратної кислоти:



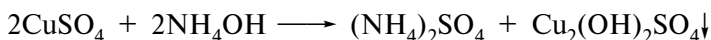
Розчин випарюють (видаляються  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{NO}$ ), залишок розчиняють у воді — з нього викристалізовується  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

**Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{Cu}^{2+}$ :

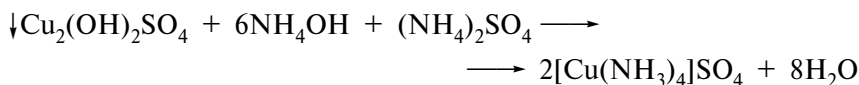
а) водний розчин (1 : 20) купруму сульфату при зануренні заліза покриває його червоним нальотом металічної міді:



б) з розчином амоніаку утворюється блакитний осад основної солі:

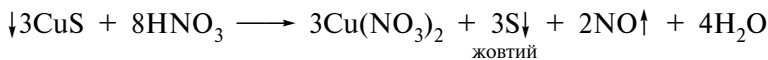
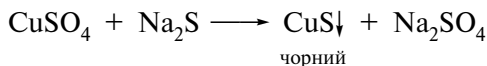


яка розчиняється в надлишку реактиву з утворенням комплексної солі темно-синього кольору:

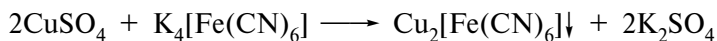


Неофіційальні реакції на іони  $\text{Cu}^{2+}$ :

в) з розчином натрію сульфід утворює чорний осад купруму сульфід, розчинний у нітратній кислоті з виділенням жовтого осаду сірки:



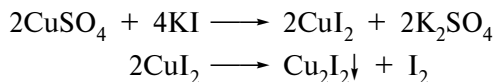
г) при дії на розчин купруму сульфату калію фероціаніду утворюється червоно-коричневий осад, розчинний у розчині амоніаку:

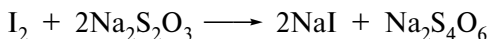


д) характерною реакцією на іони купруму (II) є взаємодія з багатоатомними спиртами, аміно- та оксикислотами (гліцерин, глюконова кислота та ін.) з утворенням комплексних сполук інтенсивно синього кольору.

2. Реакція на іони  $\text{SO}_4^{2-}$ .

**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування, індикатор — крохмаль;  $E = M.m.$ :





**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

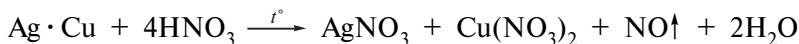
**Застосування.** Зовнішньо — антисептичний, в'яжучий, припікаючий, внутрішньо — блювотний засіб.

### Аргентуму нітрат (*Argentī nitras*)



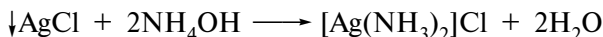
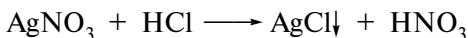
**Властивості.** Безбарвні прозорі пластинки без запаху. Дуже легкорозчинні у воді, важкорозчинні у спирті.

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

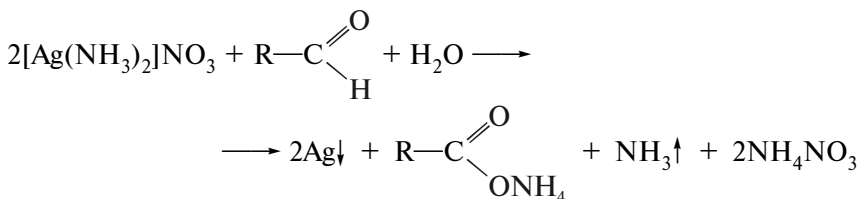
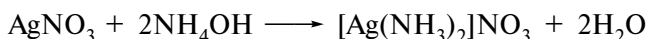


**Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{Ag}^+$ :

а) розчин лікарської речовини з хлороводневою кислотою утворює білий осад, розчинний у розчині амоніаку:

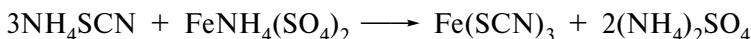
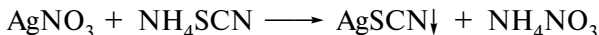


б) реакція «срібного дзеркала»:



2. Реакція на іони  $\text{NO}_3^-$  з дифеніламіном (аналогічна іонам  $\text{NO}_2^-$ , див. натрію нітрит).

**Кількісне визначення.** Тіоціанатометрія, пряме титрування, індикатор — залізоамонієвий галун,  $E = M. m.$ :



Титрування проводять у середовищі розбавленої нітратної кислоти.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі з притертою пробкою, у захищеному від світла місці.

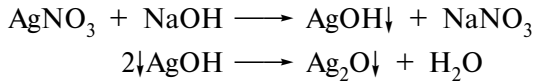
**Застосування.** Антисептичний, припікаючий засіб.

## КОЛОЇДНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ СРІБЛА

Вихідними продуктами здобування колоїдних лікарських засобів срібла 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 відновлюється срібло, яке в колоїдному вигляді зв'язується з білком.

Коларгол містить не менше 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.

**Тотожність.** 1. При нагріванні лікарської речовини відбувається обуглювання, з'являється запах паленого рогу.

2. Залишок після озолення речовини розчиняють у нітратній кислоті і фільтрують. При додаванні до фільтрату хлороводневої кислоти утворюється білий осад  $\text{AgCl}$ .

3. Біуретова реакція (див. гідроперит).

4. Відмінність від протарголу: золь лікарського засобу (1 : 50) після додавання розбавленої хлороводневої кислоти утворює темно-бурий осад сріблорлізальбінової кислоти. При додаванні лугу знов утворюється золь.

**Кількісне визначення.** Лікарський засіб мінералізують у колбі К'ельдаля концентрованими сульфатною та нітратною кислотами, 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 бленорей.

### Протаргол (Protargolum)

**Властивості.** Коричнево-жовтий порошок без запаху, слабо-гіркий та в'язучий на смак. Легкорозчинний у воді, нерозчинний у 95 %-вому спирті, ефірі. Гіроскопічний.

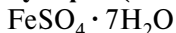
**Тотожність, кількісне визначення, зберігання, застосування.** Аналогічно коларголу.

Срібла в протарголі повинно бути 7,8—8,3 %.

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ФЕРУМУ

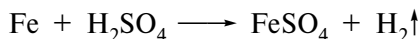
Побічна підгрупа VIII групи об'єднує тріади *d*-елементів, першою з яких є тріада ферум, кобальт, нікель. Серед них найважливішим з медичної точки зору є ферум, який відіграє важливу роль у життєдіяльності людини і тварин. Він входить до складу гемоглобіну, міоглобіну, бере участь у процесах газообміну, стимулює функцію кровотворних органів. У медичній практиці знаходять застосування солі  $\text{Fe}^{2+}$ , зокрема сульфат.

### Феруму сульфат (Ferri sulfas)



**Властивості.** Прозорі кристали блакитнувато-зеленого кольору. На повітрі вивітрюються. Легкорозчинні у воді з утворенням розчинів слабокислої реакції.

**Здобування.** Надлишок відновленого заліза розчиняють у 25—30 %-вому розчині сульфатної кислоти при нагріванні до 80 °С:

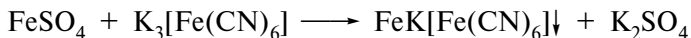


Одержаний розчин випарюють і сушать при 30 °С, оскільки при 64 °С лікарська речовина плавиться у власній кристалізаційній воді.

**Тотожність.** 1. Реакція на сульфат-іони.

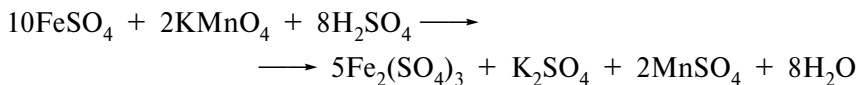
2. Реакції на іони  $\text{Fe}^{2+}$ :

а) утворення «турнбулевої сині»:



б) з диметилглюксимом утворюється комплекс червоного кольору.

**Кількісне визначення.** Перманганатометрія, пряме титрування,  
 $E = M. м.:$



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

**Застосування.** При ферумдефіцитних анеміях.

## **ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З РАДІОАКТИВНИМИ ІЗОТОПАМИ**

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.

### **ОСОБЛИВОСТІ АНАЛІЗУ РАДІОАКТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

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

**Тотожність** 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 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 основні 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 хро-  
мографії та електрофорезу.

**Термін зберігання** визначається такими чинниками:

— стабільністю хімічного та радіохімічного складу лікарської речовини;

— зменшенням активності лікарського засобу з часом за зако-  
ном радіоактивного розпаду;

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

## РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

При проникненні в живий організм радіоактивні ізотопи мо-  
жуть накопичуватися в окремих органах (тканинах) або рівномір-  
но 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 засто-  
сування радіоактивних ізотопів, які мають  $\beta$ - і  $\gamma$ -випромінювання,  
як діагностичних і лікувальних засобів.

Представниками цієї групи лікарських засобів є натрію фос-  
фат, мічений фосфором-32, і натрію 2-йодгіпурат, мічений йо-  
дом-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 мКі/мл. Відносна активність  $^{32}\text{P}$  у формі ортофосфату — не мен-  
ше 98 %.

**Тотожність.** 1. З цирконію нітратом у концентрованій нітрат-  
ній кислоті 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).

Питому активність вимірюють лічильником з детектором  $\beta$ -випромінювання шляхом порівняння швидкостей рахування від досліджуваного розчину та стандартного зразка розчину  $^{32}\text{P}$ .

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія (за реакцією з амонію ванадатом та амонію молібдатом). Оптичну густину 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 *o*-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 мКі/мл. Відносна активність натрію *o*-йодгіпурату не менше 98 %.

**Тотожність.** 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 4—10 °С. Термін зберігання не більше 20 днів.

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

## **ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

### **КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

Органічні лікарські засоби поділяються на:

*Аліфатичні* — алкани та їх галогенопохідні; спирти; альдегіди; карбонові кислоти, окси- та амінокислоти; прості та складні ефіри.

*Аліциклічні* — терпеноїди; похідні циклопропану, адамантану.

*Ароматичні* — феноли; ароматичні аміни та їх ацильні похідні; окси- та амінокарбонові кислоти 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 гідрогену 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 застосовують 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.

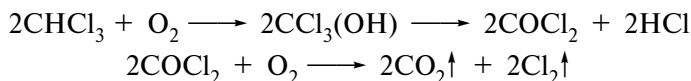
Окремими представниками галогенопохідних є хлороформ, йодоформ, етилхлорид (хлоретил) і фторотан.

### Хлороформ (Chloroformium)

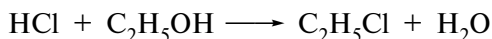
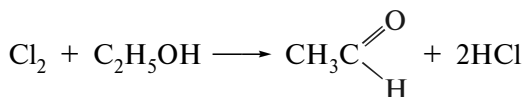
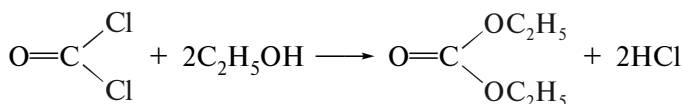


Трихлорметан

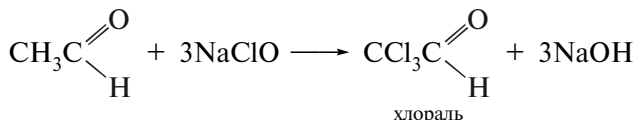
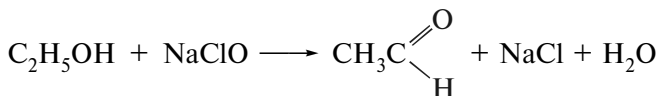
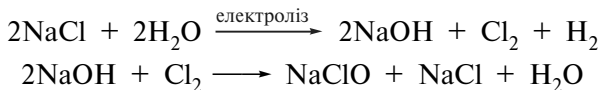
**Властивості.** Безбарвна, прозора, важка, рухлива, летка рідина з характерним запахом і солодким пекучим смаком. Пари хлороформу не запалюються. Малорозчинний у воді, змішується в будь-яких співвідношеннях з безводним спиртом, ефіром, бензином і багатьма ефірними та жирними оліями, не змішується з гліцерином. При зберіганні може окиснюватися:

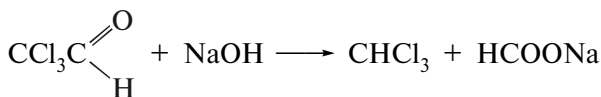


Для перетворення токсичних продуктів реакції окиснення в нетоксичні до хлороформу додають етиловий спирт (0,6—1 %):



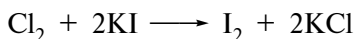
**Здобування.** Електролізом натрію хлориду в присутності спирту або ацетону:



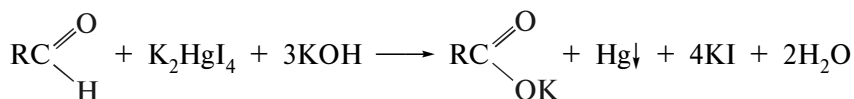


**Тотожність.** Підтверджують фізичними константами — температурою кипіння та густиною.

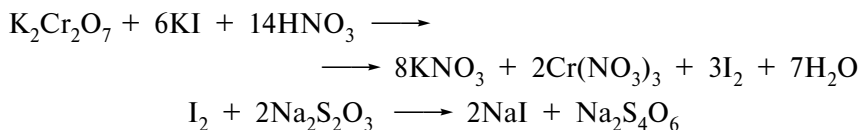
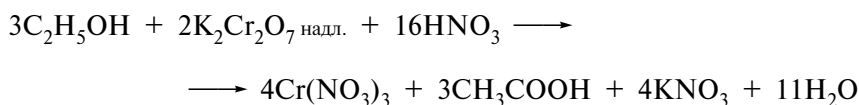
**Специфічні домішки.** В і л ь н и й х л о р. Водний екстракт не повинен забарвлюватися в синій колір від додавання розчинів калію йодиду та крохмалю:



А л ь д е г і д и. При збовтуванні хлороформу з водою та реактивом Несслера обидва шари мають залишатися безбарвними і прозорими:



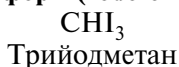
Вміст етилового спирту кількісно визначають окисненням його дихроматом калію, надлишок якого встановлюють йодометрично, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4M. м.$ :



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

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

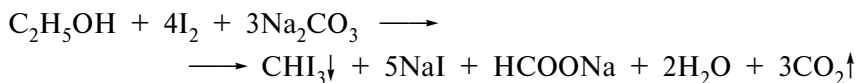
### Йодоформ (Iodoformium)



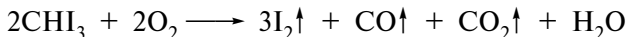
**Властивості.** Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий уже при звичайній температурі,

переганяється з водяною парою. Розчини лікарського засобу швидко розкладаються від дії світла і повітря з виділенням йоду.

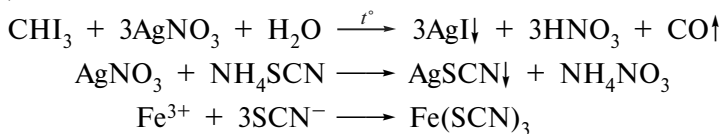
**Здобування.** Йодоформ отримують електролізом розчину калію йодиду в присутності натрію карбонату та етилового спирту:



**Тотожність.** При нагріванні виділяються фіолетові пари йоду:



**Кількісне визначення.** Аргентометрія за методом Фольгарда. Спиртоводний розчин йодоформу нагрівають з титрованим розчином аргентуму нітрату в присутності нітратної кислоти. Надлишок аргентуму нітрату відтитровують розчином амонію тіоціанату,  $E = 1/3M. м.$



Паралельно проводять контрольний дослід.

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

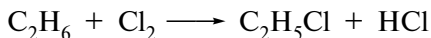
**Застосування.** Антисептичний засіб. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст для лікування ран, виразок та ін.

### Етилхлорид (Aethylii chloridum)

$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$   
Хлоретан

**Властивості.** Безбарвна, дуже легка рідина. Легко займається, горить зеленим полум'ям. Температура кипіння  $12,5^\circ\text{C}$ .

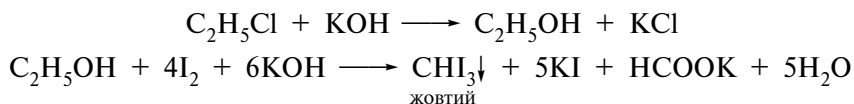
**Здобування.** 1. Хлоруванням етану:



2. Гідрохлоруванням етилену:



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



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

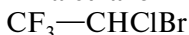
**Специфічну домішку** етилового спирту визначають за реакцією утворення йодоформу (див. вище).

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

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

### Фторотан (Phthorotanium)

**Halothane\***



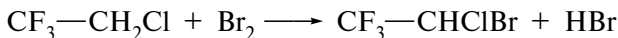
1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-бромтан

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

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

Малорозчинний у воді, змішується з безводним спиртом, ефіром, хлороформом, трихлоретиленом, ефірними та жирними оліями.

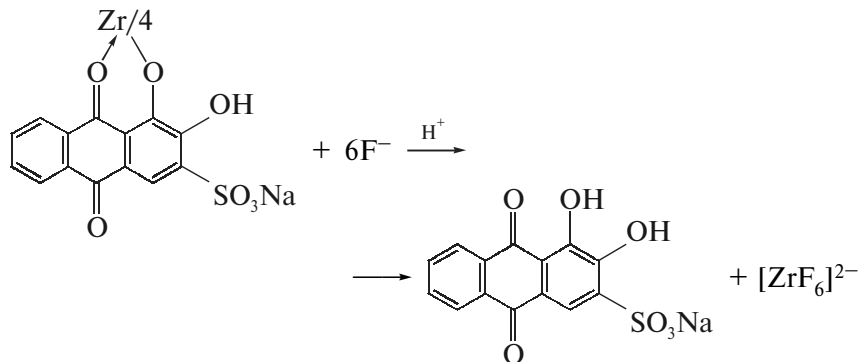
**Здобування.** Бромованням 1,1,1-трифтор-2-хлоретану:



**Тотожність.** Установлюють за фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення).

Маючи велику густину (1,865—1,87), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні концентрованої сульфатної кислоти знаходиться в нижньому шарі.

Для визначення фтору лікарський засіб сплавляють з металічним натрієм. Фторид-іони відкривають сумішшю цирконію нітрату та алізаринового червоного — червоний колір розчину переходить у ясно-жовтий:



ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка.

Вміст тимолу визначають колориметрично за реакцією з  $TiO_2$ , 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

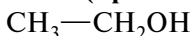
Спирти — це органічні сполуки, в молекулах яких один або декілька атомів гідрогену заміщені гідроксильними групами. Залежно від кількості гідроксильних груп спирти бувають одно-, дво- триатомними і т. д.

У хімічному відношенні спирти досить інертні. Вони характеризуються слабокислими властивостями, схильні до окиснення і вступають у реакції заміщення, наприклад етерифікації.

Основним у спектрі фармакологічної дії нижчих спиртів є вплив на центральну нервову систему. Високомолекулярні спирти (більше 16 атомів вуглецю) практично не впливають на організм.

Найпростіші представники спиртів, які застосовують у медичній практиці, — спирт етиловий і гліцерин.

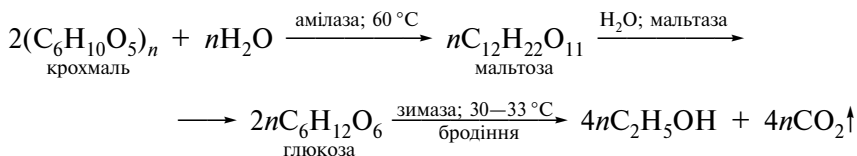
### Спирт етиловий (*Spiritus aethylicus*)



Гідроксіетан

**Властивості.** Прозора, безбарвна, рухлива, летка рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Кипить при  $78^\circ C$ . Легко запалюється, горить неяскравим синюватим, бездимним полум'ям. Змішується в усіх співвідношеннях з водою, ефіром, хлороформом, ацетоном і гліцерином.

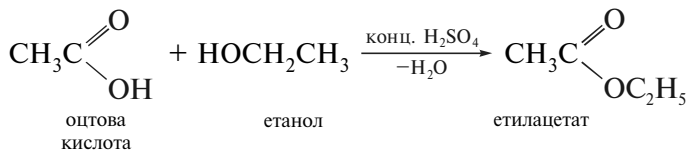
**Здобування.** Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини:



У процесі отримання побічними продуктами можуть бути пірвиноградна кислота, ацетальдегід, гліцерин, сивушні масла. Для очищення від домішок етиловий спирт переганяють.

**Тотожність.** Підтверджують за допомогою фізичних констант (температури кипіння, густини) і за результатами хімічних реакцій:

1. Утворення етилацетату (характерний запах):



2. Йодоформна проба:

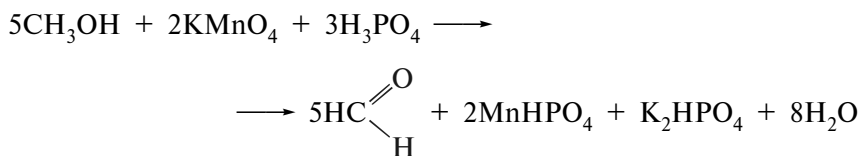


Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

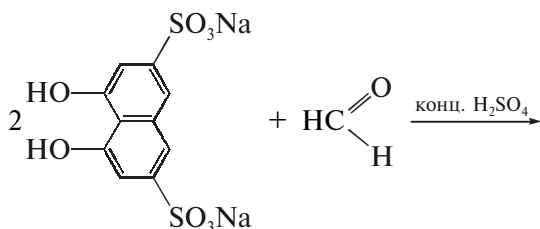
3. При окисненні етилового спирту калію перманганатом або калію дихроматом у присутності сульфатної кислоти утворюється ацетальдегід, який має характерний запах. Якщо пробірку з реакційною сумішшю накрити фільтрувальним папером, змоченим розчином натрію нітропрусиду і піперидином чи піперазином, на папері з'явиться синя пляма (реакція на ацетальдегід).

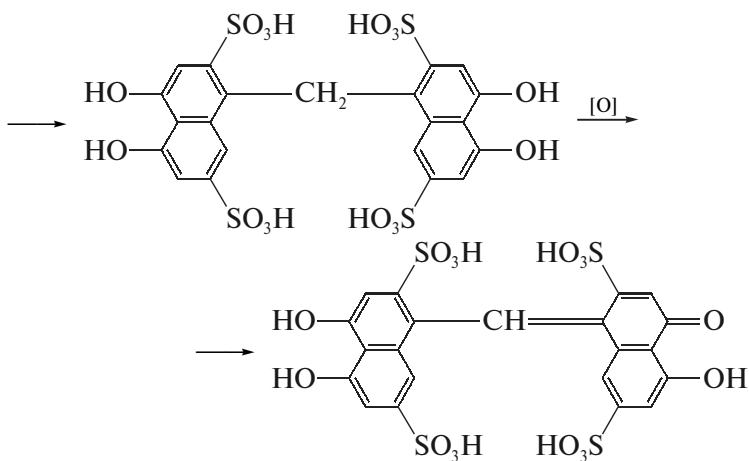
**Специфічні домішки.** Сивушні масла та інші органічні сполуки визначають за допомогою концентрованої сульфатної кислоти — рідина має залишатися безбарвною.

Домішку метилового спирту відкривають після його окиснення до формальдегіду калію перманганатом у середовищі фосфатної кислоти:



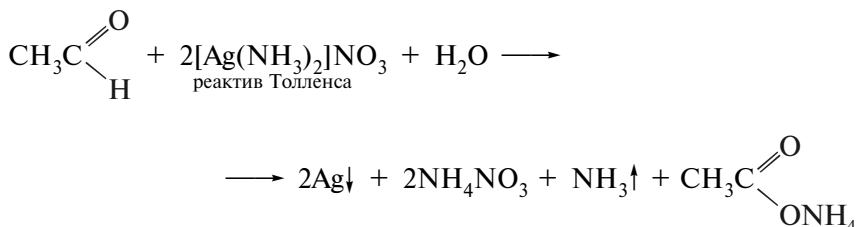
Надлишок калію перманганату розкладають додаванням натрію гідросульфїту до знебарвлення розчину. Формальдегід відкривають взаємодією з динатрієвою сіллю хромотропової кислоти в присутності концентрованої сульфатної кислоти:



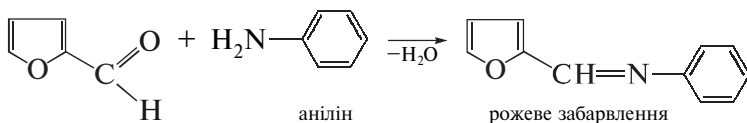


ауриновий барвник фіолетового кольору

Домішку альдегідів виявляють реактивом Толленса (амоніачний розчин аргентуму нітрату):



Фурфурол виявляють за реакцією з аніліном:



**Кількісне визначення.** Здійснюють за густиною з допомогою алкоголеметричних таблиць.

Хімічний метод — дихроматометрія (див. визначення спирту в хлороформі).

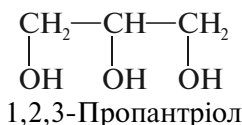
У лікарських засобах фармакопея рекомендує визначати концентрацію спирту за густиною або температурою кипіння.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у прохолодному місці.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептичний і подразнюючий засіб, для розтирань і компресів, а також для виготовлення настоїв, екстрактів та розчинів.

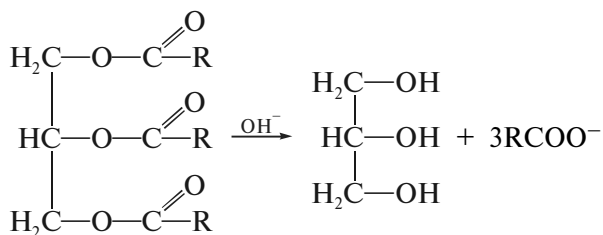
Випускається у вигляді 95, 90, 70 і 40 %-вих водних розчинів.

## Гліцерин (Glycerinum)

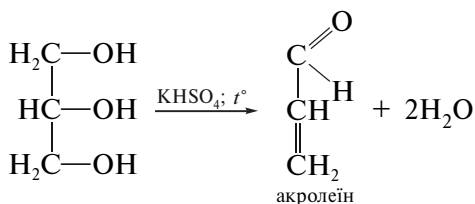


**Властивості.** Прозора, безбарвна сиропоподібна рідина солодкого смаку без запаху, нейтральної реакції. Змішується з водою і спиртом у будь-яких співвідношеннях.

**Здобування.** Омиленням жирів:

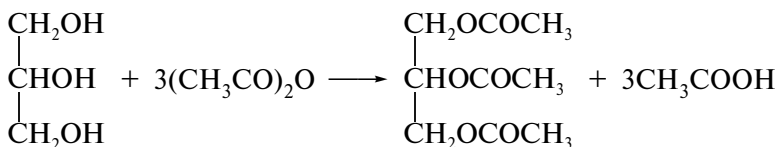


**Тотожність.** Утворення акролеїну (характерний неприємний запах):

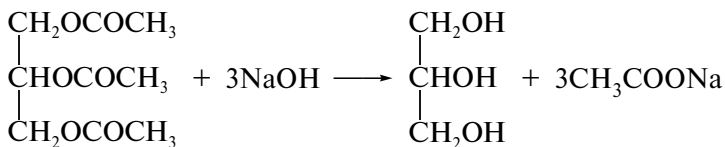


**Кількісне визначення.** Фармакопейна стаття (ФС) не передбачає кількісного визначення. При необхідності можуть використовуватися хімічні методи.

1. Зворотна алкаліметрія після ацетилювання:

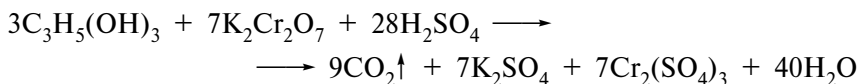


Надлишок оцтового ангідриду гідролізують, оцтову кислоту нейтралізують натрію гідроксидом за фенолфталеїном, після чого кип'яють з певною кількістю титрованого розчину натрію гідроксиду:

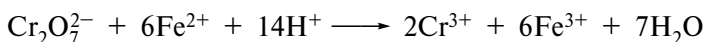


Надлишок натрію гідроксиду, який не прореагував, відтитровують хлороводневою кислотою до знебарвлення фенолфталеїну,  $E = 1/3M. м.$

2. Дихроматометрія, зворотне титрування, індикатор — фенолантранілова кислота,  $E = 1/14M. м.$ :



Надлишок калію дихромату відтитровують сіллю Мора:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Основа для мазей і розчинів. Безводний гліцерин може викликати опіки.

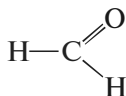
## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ АЛЬДЕГІДІВ І КАРБОНОВИХ КИСЛОТ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

### 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, полімеризації.

До лікарських засобів цієї групи належать розчин формальдегіду, гексаметилентетрамін, хлоралгідрат.

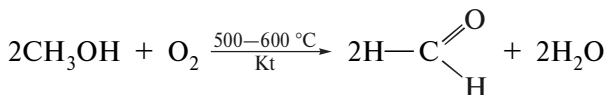
### Розчин формальдегіду 40 %-вий (Solutio Formaldehydi) Формалін (Formalinum)



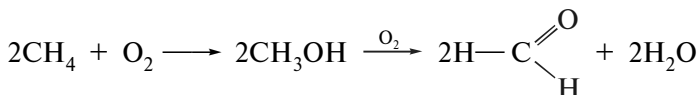
**Властивості.** Прозора, безбарвна рідина зі своєрідним різким запахом. Змішується в усіх співвідношеннях з водою і спиртом.

При зберіганні полімеризується з утворенням параформу (білий осад). Для запобігання полімеризації додають стабілізатор — метиловий спирт (до 1 %).

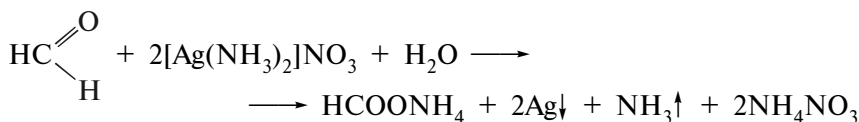
**Здобування.** 1. Окисненням метанолу:



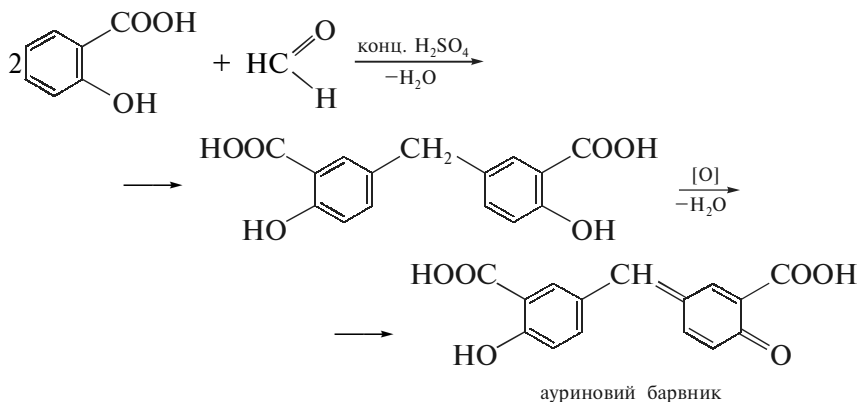
2. Окисненням метану за методом Медведєва:



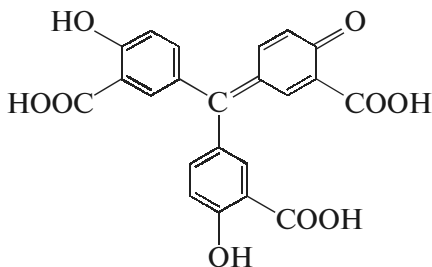
**Тотожність.** 1. Реакція «срібного дзеркала»:



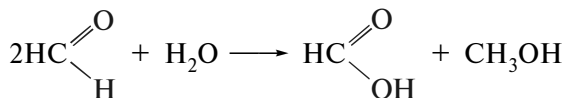
2. Реакція з саліциловою кислотою — у присутності концентрованої сульфатної кислоти з'являється червоне забарвлення:



Деякі автори наводять таку структуру ауринового барвника:

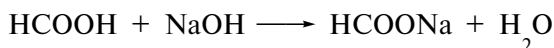
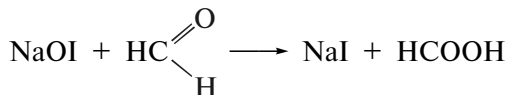


**Специфічна домішка.** Мурашина кислота може з'явитися в розчині формальдегіду внаслідок реакції дисмутації:

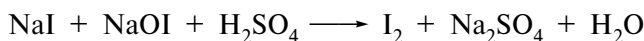


Її кількість визначають методом алкаліметрії.

**Кількісне визначення.** 1. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. м.$ :

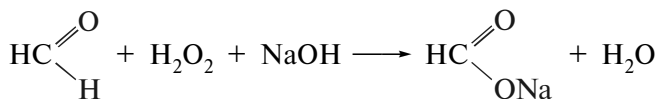


Після завершення реакції окиснення до реакційної суміші додають сульфатну кислоту:

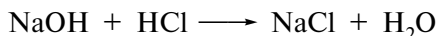
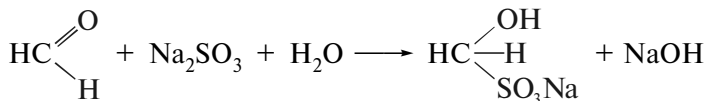


Надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом.

2. Зворотна алкаліметрія після окиснення воднем пероксидом у лужному середовищі, індикатор — фенолфталеїн. Надлишок луку відтитрують кислотою до знебарвлення,  $E = M. м.$ :



3. Ацидиметрія, пряме титрування за замісником після взаємодії з натрію сульфідом,  $E = M. м.$ :



Метод прийнятий ФС для кількісного визначення формальдегіду в препараті «Формідрон».

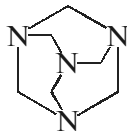
4. Рефрактометрія (для розбавлених водних розчинів).

**Зберігання.** У добре закупорених склянках, у захищеному від світла місці, при температурі не нижче  $9^\circ\text{C}$  (аби запобігти полімеризації до параформи).

**Застосування.** Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння.

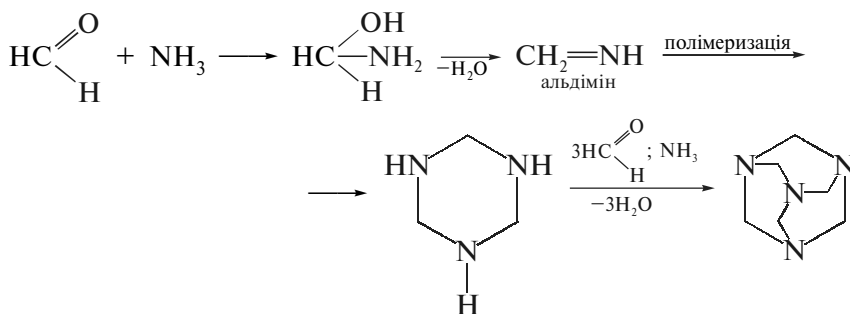
*Є протоплазматичною отрутою!*

**Гексаметилентетрамін (Hexamethylentetraminum)  
Уротропін (Urotropinum)  
Methenaminum\***

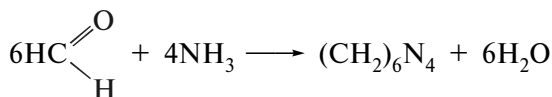


**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні випаровуються, не плавлячись. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

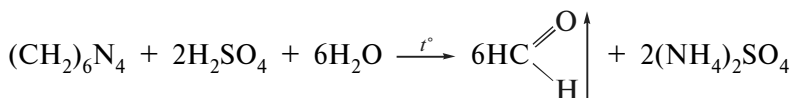
**Здобування.** Взаємодією формаліну з амоніаком:



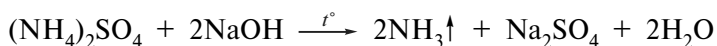
Сумарно:



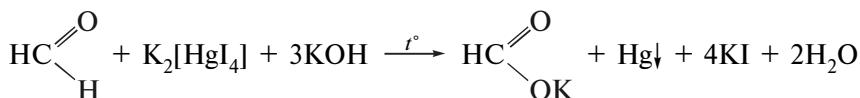
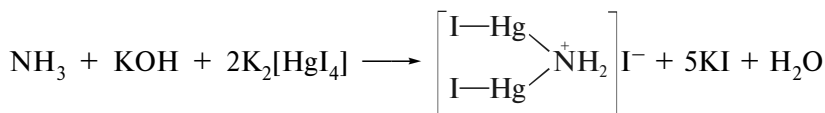
**Тотожність.** Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:



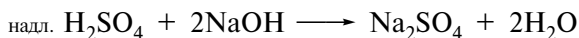
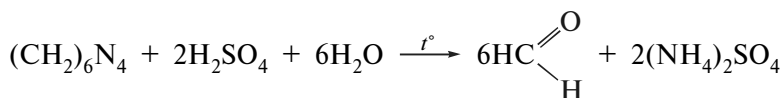
При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:



**Специфічні домішки.** Параформ і солі амонію визначають нагріванням з реактивом Несслера — не повинні з'являтися жовте забарвлення або каламуть:

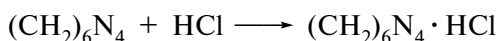


**Кількісне визначення.** 1. Кислотно-основне зворотне титрування, індикатор — метиловий червоний,  $E = 1/4M$ . м.:

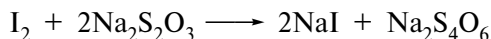
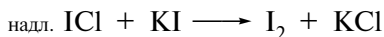
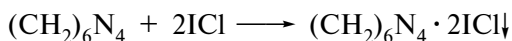


Паралельно проводять контрольний дослід.

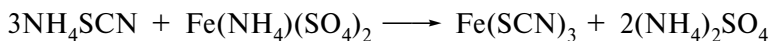
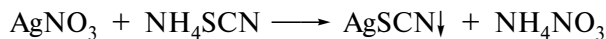
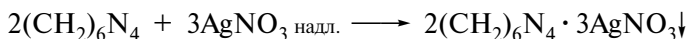
2. Ацидиметрія, пряме титрування за змішаним індикатором (метиловий оранжевий і метиленовий синій),  $E = M$ . м.:



3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4M$ . м.:



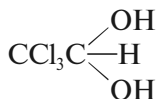
4. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $E = 2/3M$ . м.:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

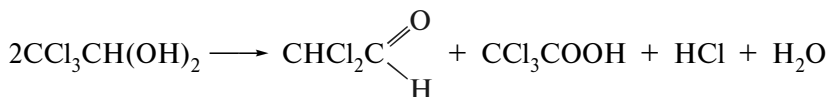
**Застосування.** Антисептичний засіб, застосовується перорально і внутрішньовенно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

## Хлоралгідрат (Chloralum hydratum)



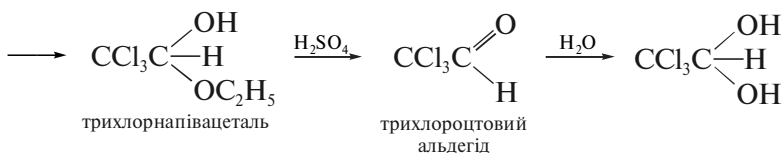
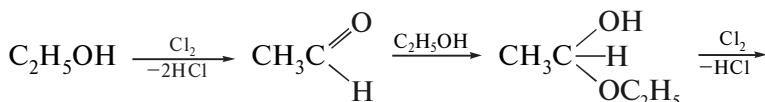
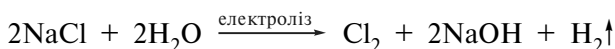
1,1-Діокси-2,2,2-трихлоретан

**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 легкорозчинний у воді, спирті та ефірі. Від дії світла повільно розкладається:

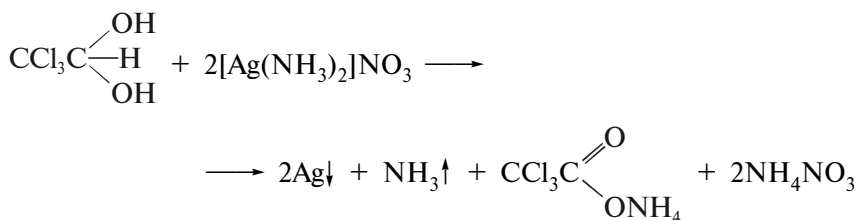


Відсутність продуктів розкладання контролюється перевіркою кислотності.

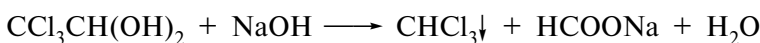
**Здобування.** Електрохімічним окисненням етилового спирту в присутності хлоридів натрію або калію:



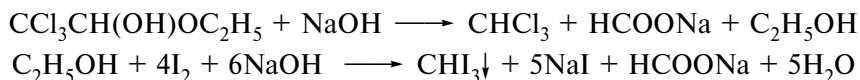
**Тотожність.** 1. Реакція «срібного дзеркала»:



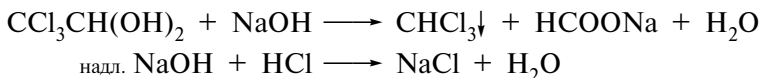
2. Утворення хлороформу при взаємодії з натрію гідроксидом:



**Специфічна домішка.** Хлоралкоголят (трихлорнапівацеталь) — проміжний продукт синтезу — визначають за реакцією утворення йодоформу після гідролізу:

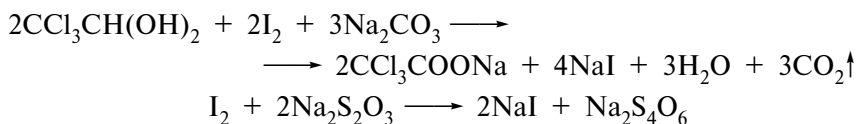


**Кількісне визначення.** 1. Зворотне кислотно-основне титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M$ . м.:



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M$ . м.:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає 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 лікування судом.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

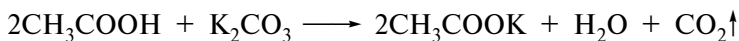
Карбонові кислоти характеризуються наявністю в їх молекулах карбоксильної групи. До загальних властивостей сполук цього класу належать: здатність реагувати з лугами, утворювати осадки з солями важких металів, вступати в реакції етерифікації зі спиртами та ін.

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) $\text{CH}_3\text{COOK}$

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом оцтової кислоти, солонкуватий на смак. Гігроскопічний, на повітрі розпливається. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у спирті.

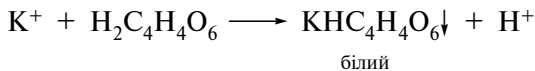
**Здобування.** Нейтралізацією оцтової кислоти поташем:



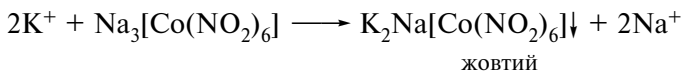
**Тотожність.** 1. Реакції на іони  $\text{K}^+$ :

а) забарвлення безбарвного полум'я у фіолетовий колір;

б) з винною кислотою:

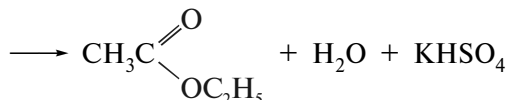


в) з натрію гексанітрокобальтатом:

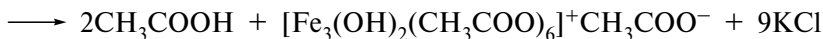


2. Реакції на ацетат-іони:

а) утворення оцтоетилового ефіру (фруктовий запах):

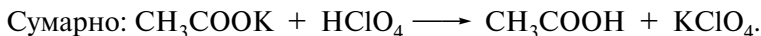
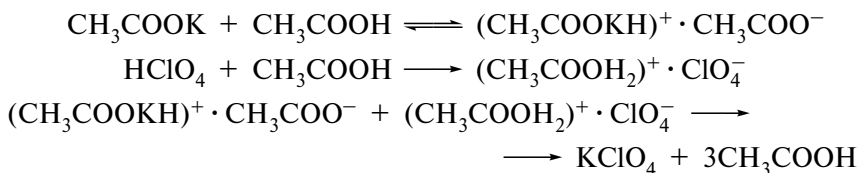


б) взаємодія з солями феруму (III):



З'являється червоно-буре забарвлення.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. м.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

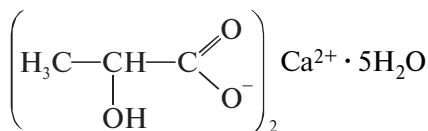
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор — тропеолін-00 (інтервал переходу 1,3–3,2),  $E = M. м.$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії волиги.

**Застосування.** Джерело іонів калію (при гіпокаліємії). Діуретичний засіб при набряках, пов'язаних із порушенням кровообігу.

### Кальцію лактат (Calcii lactas)

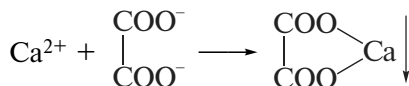


**Властивості.** Білий дрібний порошок без запаху. На повітрі вивітрюється. Повільно розчинний у воді, легкокорозинний у гарячій воді, дуже малорозчинний у спирті, ефірі та хлороформі.

**Здобування.** Молочнокисле бродіння цукру в присутності кальцію карбонату.

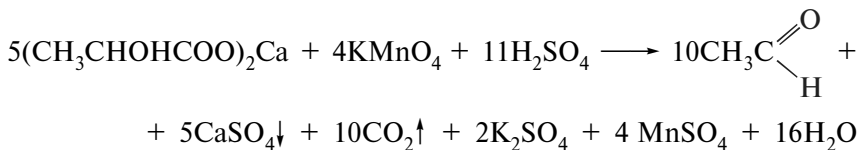
**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Ca}^{2+}$ :

а) з амонію оксалатом утворюється білий осад:



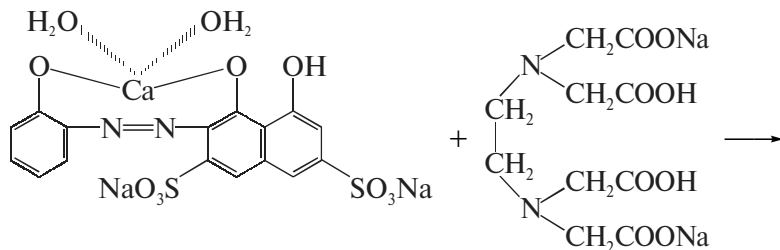
б) забарвлення безбарвного полум'я в цегляно-червоний колір.

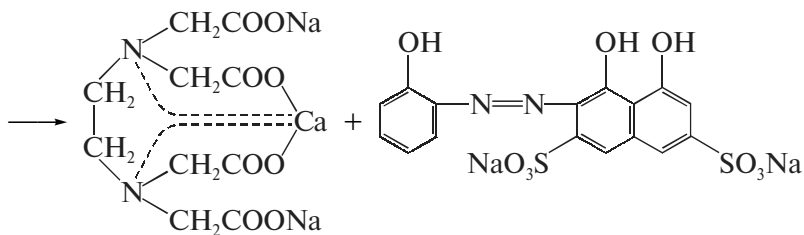
2. Реакція на лактат-іони:



Розчин калію перманганату знебарвлюється, утворюється оцтовий альдегід з характерним запахом.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буфера, індикатор — кислотний хром темно-синій,  $E = M. м.$ :

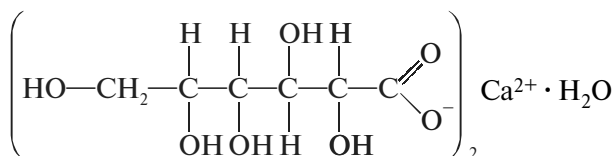




**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

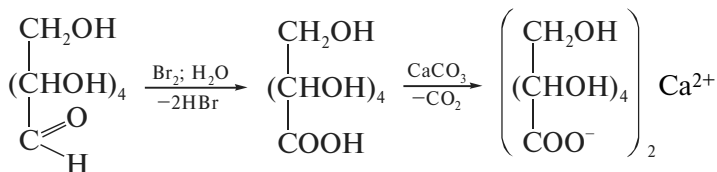
**Застосування.** Джерело іонів Ca<sup>2+</sup>. Антиалергічний засіб, антидот при отруєнні солями важких металів.

### Кальцію глюконат (Calcii gluconas)



**Властивості.** Білий зернистий або кристалічний порошок без запаху і смаку. Повільно розчинний у 50 частинах води, розчинний у 5 частинах киплячої води, практично нерозчинний у спирті та ефірі.

**Здобування.** Електрохімічне окиснення глюкози в присутності крейди та бромідів:



**Тотожність.** 1. Реакції на іони Ca<sup>2+</sup>.

2. З розчином FeCl<sub>3</sub> — ясно-зелене забарвлення (реакція на глюконат-іони).

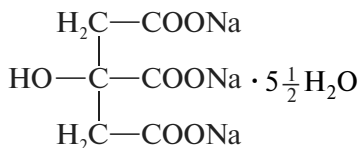
**Специфічні домішки** декстрину і сахарози відкривають реактивом Фелінга після їх кислотного гідролізу до глюкози — не повинен утворюватися червоний осад.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія (аналогічно кальцію лактату),  $E = M \cdot m$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

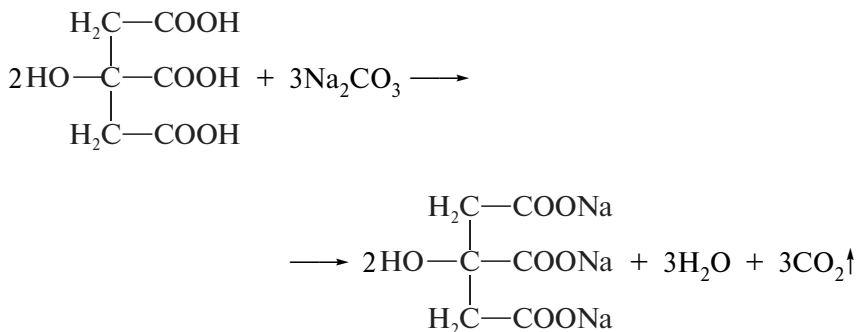
**Застосування.** За фармакологічними властивостями є аналогом кальцію хлориду (антиалергічний, кровоспинний засіб).

### Натрію цитрат для ін'єкцій (Natrii citras pro injectionibus)



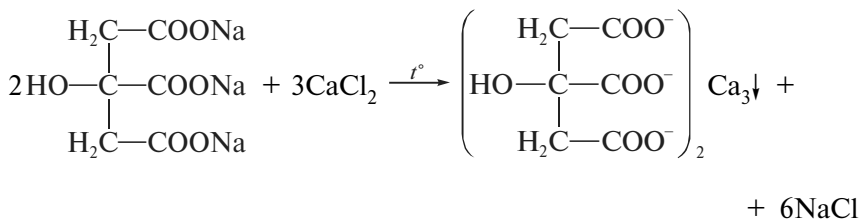
**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, солонкуватого смаку, вивітряється на повітрі. Розчинний у 1,5 частинах води, практично нерозчинний у спирті.

**Здобування.** Взаємодією цитринової кислоти з натрію карбонатом:

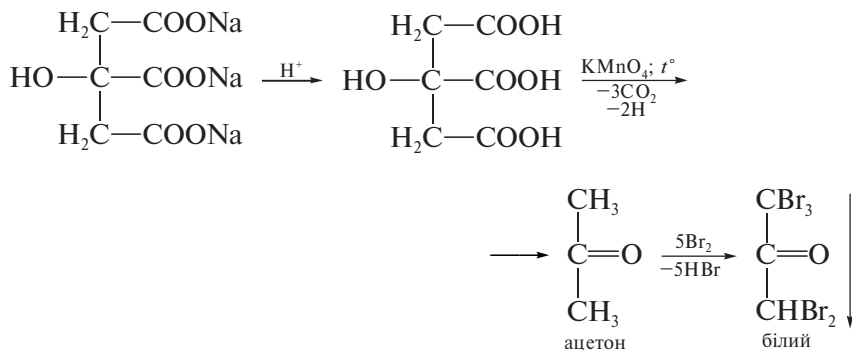


**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Na}^+$ .

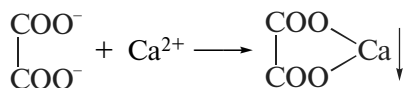
2. Реакція на цитрат-іони — після додавання розчину кальцію хлориду суміш залишається прозорою, при кип'ятінні утворюється білий осад:



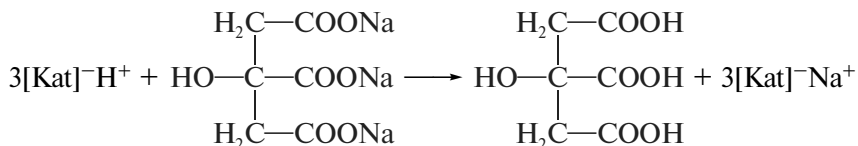
3. Реакція утворення пентабромацетону (нефармакопейна):



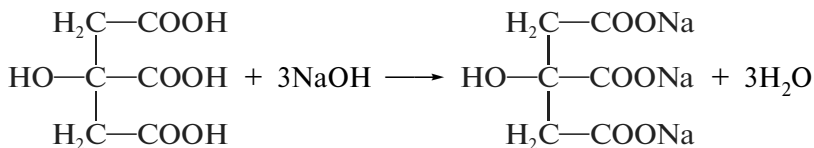
**Специфічна домішка.** Солі щавлевої кислоти відкривають дією кальцію хлоридом — розчин має залишитися прозорим:



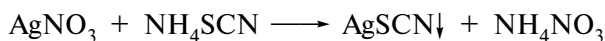
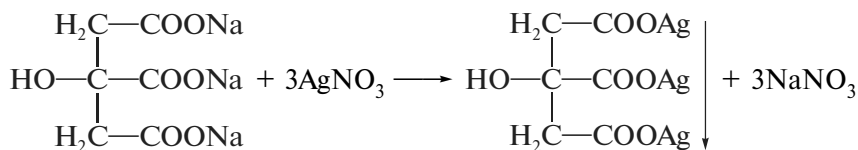
**Кількісне визначення.** 1. Іонообмінна хроматографія:



Цитринову кислоту, яка утворилася, нейтралізують натрію гідроксидом, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = 1/3M$ . м.:



2. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $E = 1/3M$ . м.:

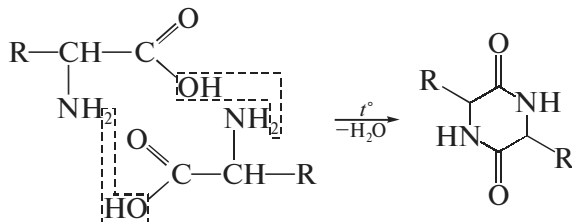




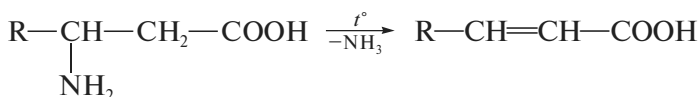
Як амфотерні електроліти, вони існують у вигляді біполярних іонів (внутрішні солі) як у водних розчинах, так і у твердому стані. Залежно від положення аміногрупи амінокислоти класифікують на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - та ін. Вони відрізняються між собою за хімічними властивостями.

*При нагріванні:*

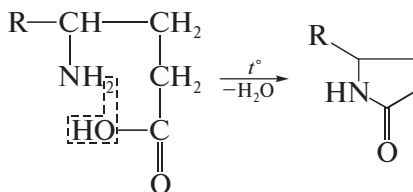
$\alpha$ -амінокислоти — утворюють 2,5-дикетопіперазини внаслідок міжмолекулярної конденсації:



$\beta$ -амінокислоти, втрачаючи молекулу амоніаку, перетворюються на ненасичені кислоти:

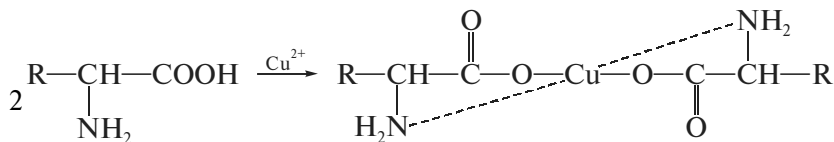


$\gamma$ -амінокислоти утворюють лактами внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації:



*При взаємодії з купруму сульфатом:*

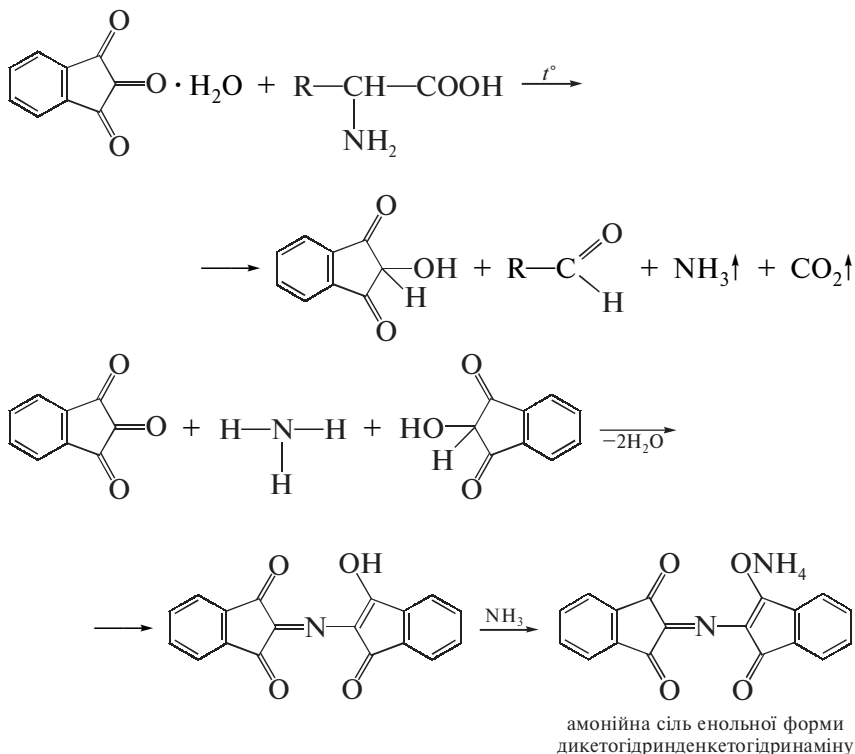
$\alpha$ -амінокислоти утворюють дуже міцні комплексні солі темно-синього кольору:



$\beta$ -амінокислоти з солями купруму утворюють забарвлені комплекси, але вони дуже нестійкі;

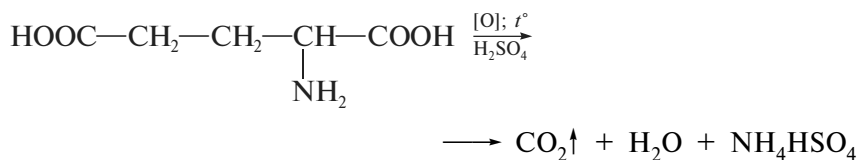
$\gamma$ -амінокислоти в реакцію з купруму сульфатом не вступають.

**Тотожність.** Усі амінокислоти утворюють синьо-фіолетове забарвлення при нагріванні з нінгідрином:

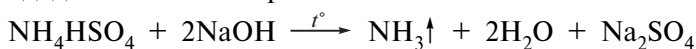


**Кількісне визначення.** 1. Метод К'єльдаля — визначення азоту в органічних сполуках.

Речовину мінералізують кип'ятінням у спеціальному приладі в присутності  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$  і концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$ :

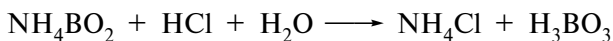
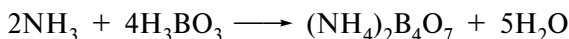
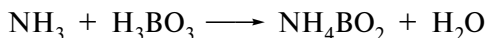


Потім додають 30 %-вий розчин  $\text{NaOH}$ :



Амоніак, що виділяється, відганяють у колбу-приймач, що містить розчин борної кислоти. Утворюються амонію мета- і тетраборати, які відтитрують розчином  $\text{HCl}$  за змішаним індикато-

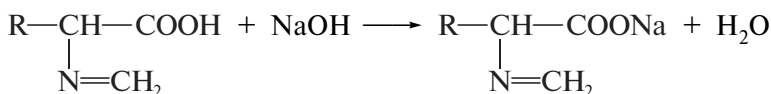
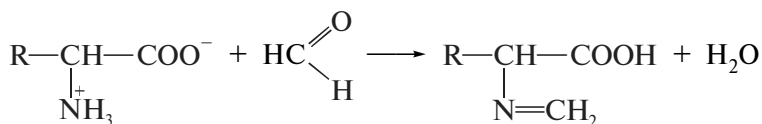
ром (суміш метилового червоного і метиленового синього у співвідношенні 2:1):



Еквівалентна маса залежить від кількості атомів нітрогену в речовині.

Для підвищення точності результатів паралельно проводять контрольний дослід.

2. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування). Титрування вільних  $\alpha$ -амінокислот лугом утруднене, 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:



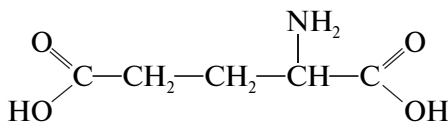
Еквівалентна маса залежить від кількості карбоксильних груп у молекулі речовини.

3. Кислотно-основне титрування в неводному і водному середовищах та мішаних 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 в азотистому обміні, у синтезі необхідних для нормального функціонування організму білків, пептидів, ферментів, гормонів, в утворенні кінцевих продуктів азотистого обміну (амоніаку, сечовини) та інших життєво важливих процесах.

## Кислота глутамінова (Acidum glutaminicum\*)

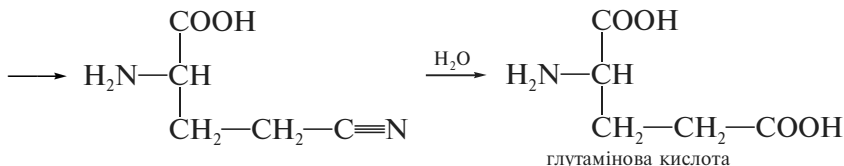
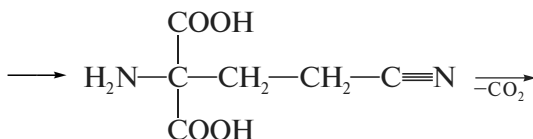
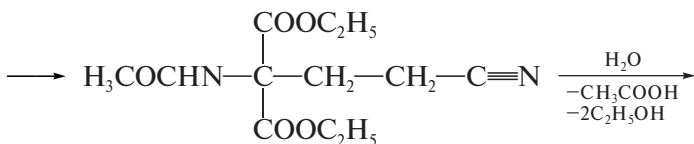
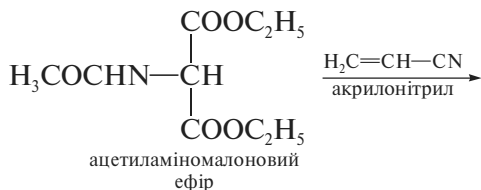


$\alpha$ -Аміноглутарова кислота

Глутамінова кислота входить до складу таких білкових речовин: міозину, казеїну,  $\alpha$ -лактоглобуліну та ін., у великій кількості міститься в білках мозку, злаках.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок з ледь відчутним запахом, кислого смаку. Малорозчинний у воді, розчинний у гарячій воді, практично нерозчинний у спирті та ефірі.

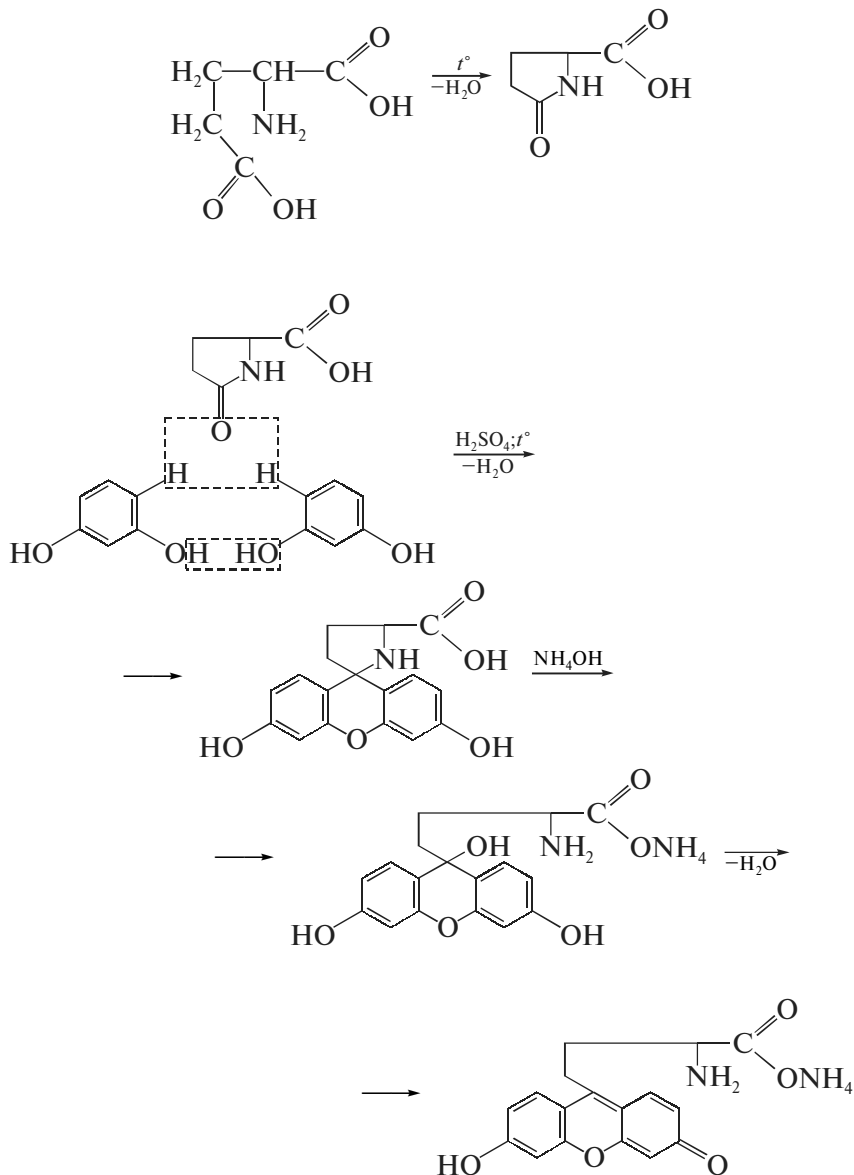
**Здобування.** Кислоту глутамінову здобувають гідролізом білкових речовин або синтетично. Вихідними речовинами для синтезу є акрилонітрил та ацетиламіномалоновий ефір:



**Тотожність.** 1. За фізичними константами: температура плавлення, питоме обертання.

2. Кольорова реакція з нінгідрином (загальна реакція для амінокислот).

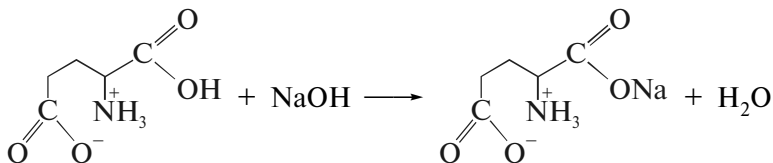
3. Специфічна реакція: під час сплавлення з резорцином у присутності концентрованої  $H_2SO_4$  утворюється плав червоного кольору; при додаванні води і розчину амоніаку з'являється червоно-фіолетове забарвлення з зеленою флуоресценцією:



4. Нефармакопейна реакція з  $\text{CuSO}_4$ : у лужному середовищі утворюється комплексна сіль, забарвлена в темно-синій колір.

**Кількісне визначення.** 1. Метод К'ельдаля. Вміст загального азоту в лікарському засобі повинен бути не менше 9,4 і не більше 9,55 %.

2. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор — бромтимоловий синій,  $E = M. м.$ :

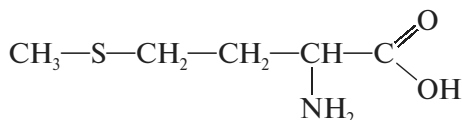


3. Алкаліметрія за методом Серенсена,  $E = 1/2M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** У медичній практиці глутамінова кислота застосовується, головним чином, для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії лікарський засіб використовують при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

### Метіонін (Methioninum)

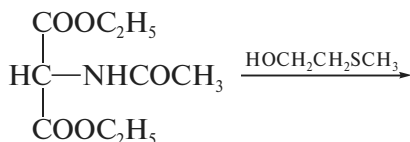


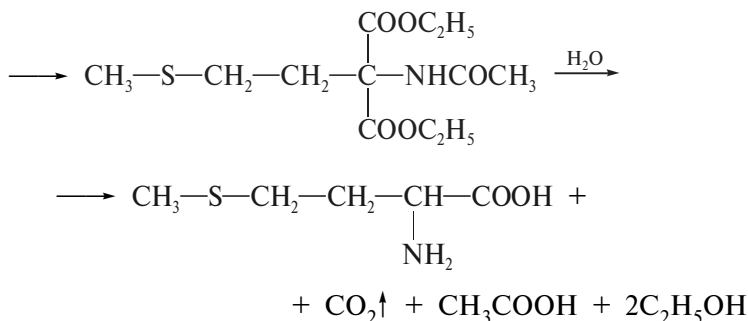
(+, -)- $\alpha$ -Аміно- $\gamma$ -метилтіомасляна кислота

Міститься в білках крові, протоплазми, в альбуміні, казеїні.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок з характерним запахом, ледь солодкуватого смаку. Важкорозчинний у воді, практично нерозчинний в органічних розчинниках, легкорозчинний у розведених мінеральних кислотах і розчинах лугів.

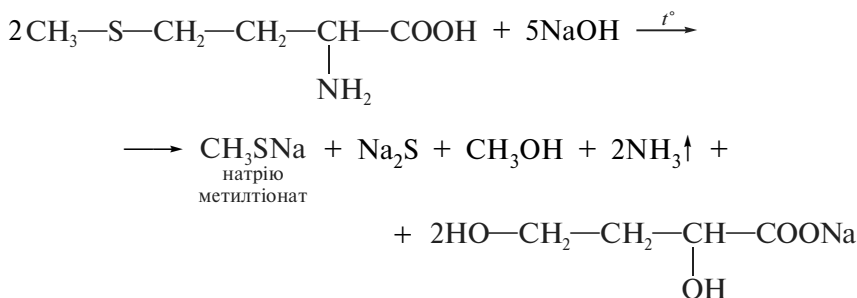
**Здобування.** Метіонін синтезують конденсацією ацетиламіномалонового ефіру і  $\beta$ -метилтіостанолу з подальшим гідролізом утвореної сполуки:





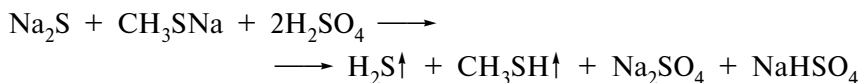
**Тотожність.** 1. При нагріванні метіоніну з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення (загальна реакція).

2. Для відкриття метилсульфідної групи лікарську речовину нагрівають з 30 %-вим розчином NaOH до отримання плаву:



Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжим розчином натрію нітропрусиду, — на фільтрувальному папері з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

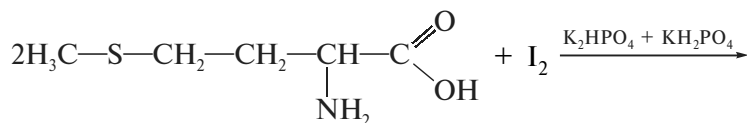
3. При підкисленні отриманого плаву з'являється запах сірководню і меркаптану:



4. З купрум сульфатом у присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

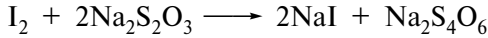
**Кількісне визначення.** 1. За кількістю азоту в органічних сполуках (метод К'ельдаля).

2. Йодометрія в середовищі фосфатного буфера в присутності калію йодиду, зворотне титрування:



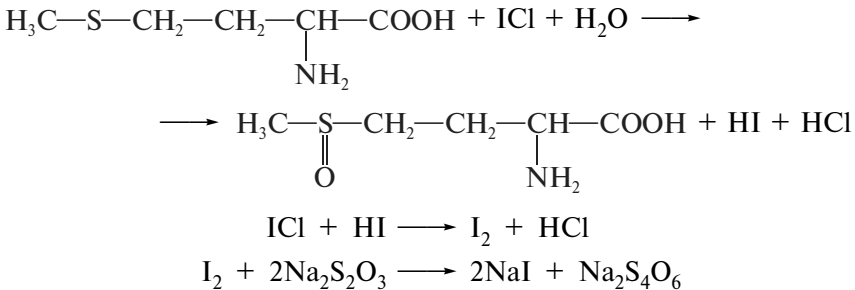


Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату, індикатор — крохмаль:



3. Алкаліметрія за методом Серенсена,  $E = M$ .

4. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M$ .



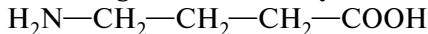
5. Ацидиметрія в неводному середовищі з потенціометричним визначенням моменту еквівалентності,  $E = M$ .

**Зберігання.** У добре 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)

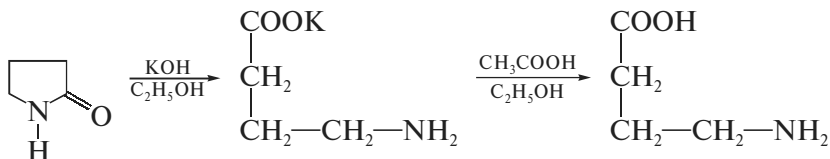
#### Acidum gamma-aminobutyricum\*



γ-Аміномасляна кислота

**Властивості.** Білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркуватий на смак. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, дуже малорозчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі, ацетоні.

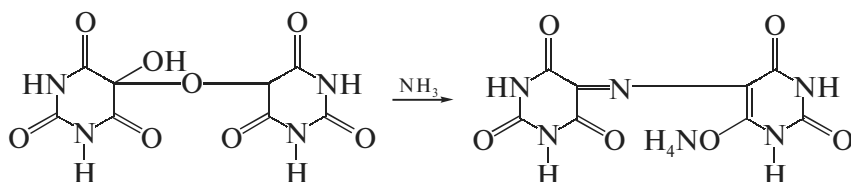
**Здобування.** Лужним гідролізом піролідону-2:



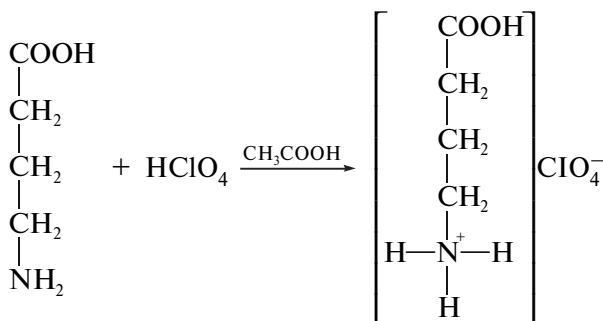
**Тотожність.** 1. Реакція з нінгідрином.

2. При сплавленні з калію роданідом виділяється сірководень, який виявляють за допомогою свинцевого папірця.

3. При нагріванні суміші аміналону з алоксаном у середовищі диметилформаміду утворюється яскраво-малинове забарвлення:



**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. м.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

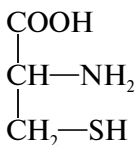
2. Метод К'ельдаля.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена, пряме титрування,  $E = M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у сухому, прохолодному, захищеному від дії світла місці.

**Застосування.** Нейротропний засіб. Застосовують при ослабленні пам'яті, атеросклерозі мозкових судин, порушенні мозкового кровообігу.

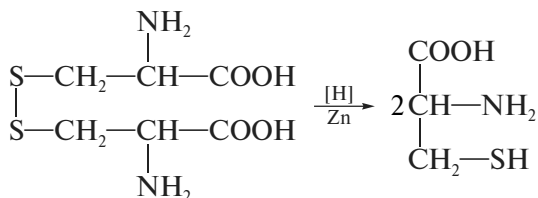
## Цистеїн (Cysteinum)



1-Аміно-2-меркаптопропіонова кислота

**Властивості.** Білий кристалічний порошок або безбарвні кристали зі слабким специфічним запахом. Легкорозчинний у воді та спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Цистин (складова частина рогів або вовни) відновлюють воднем у присутності каталізаторів:



**Тотожність.** 1. Реакція з нінгідрином.

2. Реакція з солями купруму (II) (чорний осад).

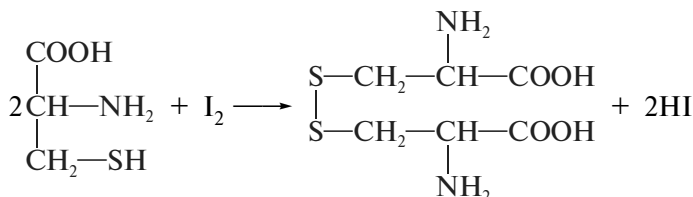
3. Червоно-фіолетове забарвлення в лужному середовищі з натрію нітропрусидом.

4. З розчином феруму (III) хлориду утворюється синє забарвлення, що швидко зникає.

5. Відновлення фосфорно-вольфрамової кислоти (синє забарвлення).

6. Питоме обергання: від  $-9$  до  $-13^\circ$  (водний 5 %-вий розчин); від  $+7$  до  $+9^\circ$  (15 %-вий розчин в 1M розчині хлороводневої кислоти).

**Кількісне визначення.** 1. Йодометрія, пряме титрування,  $E = M. m.$ :



2. Метод К'ельдаля.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена,  $E = M. m.$

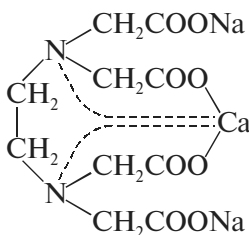
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** При початкових формах катаракти (5 %-вий водний розчин).

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ — ПОХІДНІ ПОЛІАМІНОПОЛІКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Поліамінополікарбоніві кислоти та їх солі називають комплексонами, оскільки вони здатні утворювати стійкі комплекси з іонами полівалентних металів. Утворені комплекси добре розчиняються у воді і швидко виводяться з організму нирками.

### Розчин тетацин-кальцію 10 %-вий для ін'єкцій (Solutio Tetacini calcii 10 % pro injectionibus)



**Властивості.** Безбарвна прозора рідина; рН = 5,0—7,0.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Na}^+$ .

2. Реакція на іони  $\text{Ca}^{2+}$  — з розчином амонію оксалату в амоніачному середовищі спостерігається помутніння.

3. При додаванні субстанції до червоного розчину комплексної солі, отриманої взаємодією феруму (III) хлориду й амонію роданіду, забарвлення переходить у жовте.

**Специфічна домішка.** Вільні іони кальцію — визначають кількісно комплексометричним титруванням.

**Кількісне визначення.** Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і розбавленої хлороводневої кислоти, пряме титрування, індикатор — ксиленоловий оранжевий,  $E = M. m.$

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

**Застосування.** Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. З іонами барію і стронцію у взаємодію не вступає.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ПРОСТИХ І СКЛАДНИХ ЕФІРІВ

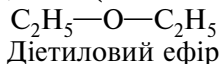
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ПРОСТИХ АЛІФАТИЧНИХ І АРИЛАЛІФАТИЧНИХ ЕФІРІВ

Прості ефіри (етери) — це оксигеновмісні органічні сполуки загальної формули  $\text{R—O—R}'$ .

Нижчі аліфатичні ефіри — леткі сполуки, що мають характерний запах; на повітрі або під впливом окисників легко утворюють вибухонебезпечні пероксиди і гідропероксиди. Це необхідно враховувати при здобуванні, зберіганні, дослідженні, застосуванні.

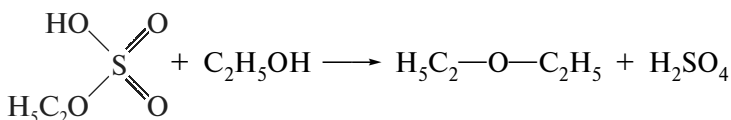
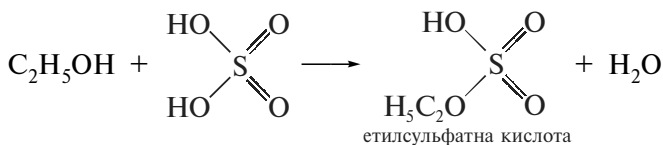
Фармакопейними лікарськими засобами, похідними простих ефірів, є ефір медичний, димедрол.

### Ефір медичний (Aether medicinalis)



**Властивості.** Безбарвна, прозора, легкозаймиста, дуже рухлива, легка рідина зі своєрідним запахом, пекучого смаку. Пари ефіру з повітрям, киснем і азоту закисом утворюють у певних концентраціях вибухову суміш. Розчинний у 12 частинах води, змішується в будь-яких співвідношеннях з 95 %-вим спиртом, бензолом, хлороформом, петролейним ефіром, жирними та ефірними оліями.

**Здобування.** Нагріванням до 135 °С суміші етилового спирту і концентрованої сульфатної кислоти в етерифікаторах:



Отриманий діетиловий ефір відганяють через холодильник до приймача.

Для забезпечення 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:

- кислі (CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> і H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, яка не прореагувала);
- пероксиди (гідрогену пероксид, діоксіетилену пероксид, оксіетилену гідропероксид, 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 (*Вогнебезпечно! Вибухонебезпечно!*).

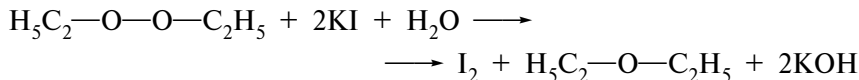
Існують два лікарських засоби діетилового ефіру: ефір медичний і ефір для наркозу (*Aether pro narcosi*), які відрізняються ступенем чистоти.

**Тотожність** і ступінь чистоти лікарських засобів можна підтвердити за допомогою фізичних констант: густини і температури кипіння. Перед визначенням температури кипіння і нелеткого залишку спочатку визначають вміст домішки перекисних сполук — при наявності пероксидів указані визначення проводити не можна.

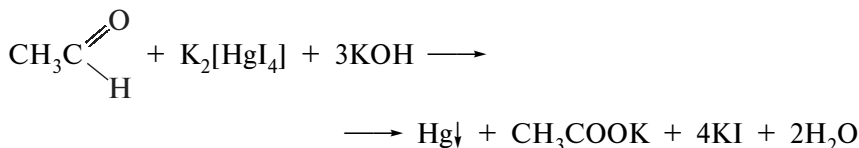
**Специфічні домішки.** В обох лікарських засобах визначають такі домішки:

1) кислотні — алкаліметрично за фенолфталеїном у водній витяжці;

2) пероксиди — при додаванні розчину KI не повинно спостерігатися пожовтіння ні водного, ні ефірного шарів:



3) альдегіди — з реактивом Несслера:



Протягом 1 хвилини допускається поява забарвлення, не повинно бути осаду.

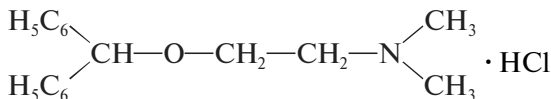
У лікарській речовині також визначають сторонній запах і нелеткий залишок.

**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.

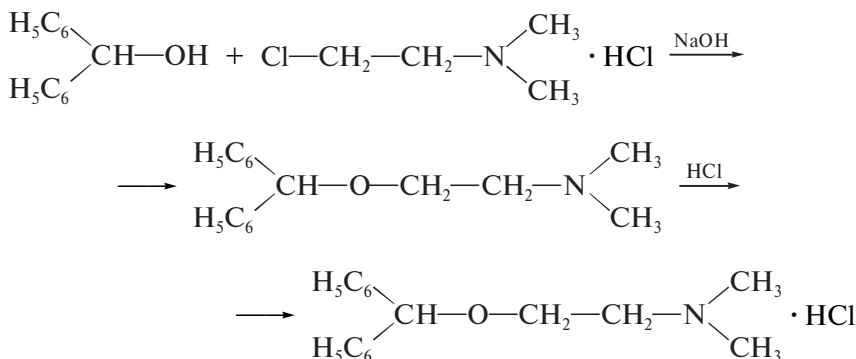
**Димедрол (Dimedrolum)  
Diphenhydramine hydrochloride\***



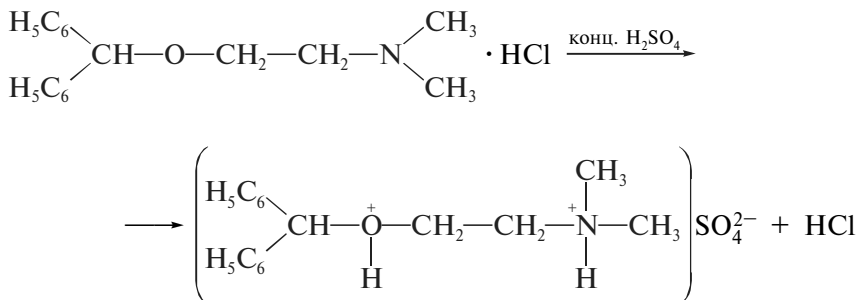
β-Диметиламіноетилового ефіру бензогідролу гідрохлорид

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом, гіркою смаку, викликає на язичі відчуття заніміння. Гігроскопічний. Дуже малорозчинний у воді, розчинний у спирті та хлороформі.

**Здобування.** Взаємодією бензогідролу та гідрохлориду β-диметиламіноетилхлориду в присутності натрію гідроксиду:



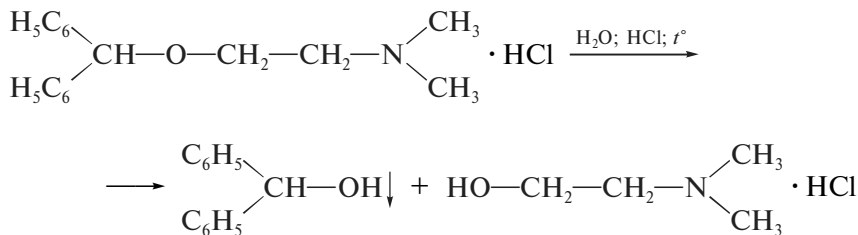
**Тотожність.** 1. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$  — з'являється яскраво-жовте забарвлення, що переходить у цегляно-червоне; при додаванні води забарвлення зникає:



2. При додаванні суміші концентрованих нітратної і сульфатної кислот (1:9) з'являється червоне забарвлення, яке при роз-

бавленні водою переходить у коричневе, жовте, оранжеве. При додаванні хлороформу хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір.

3. Реакція кислотного гідролізу:

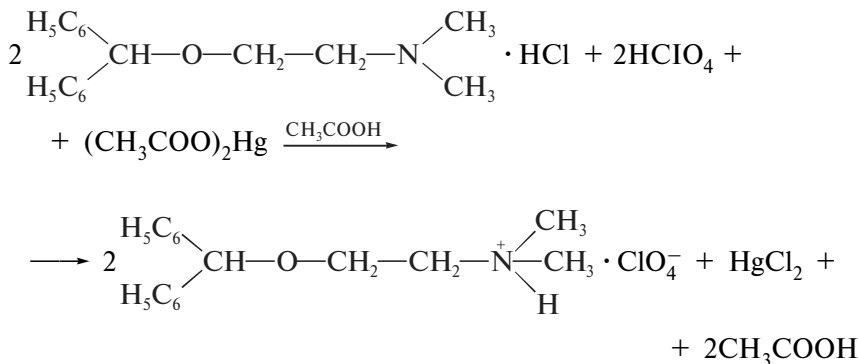


Перевіряють температуру плавлення бензогідролу, який утворився (62—67 °С).

4. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

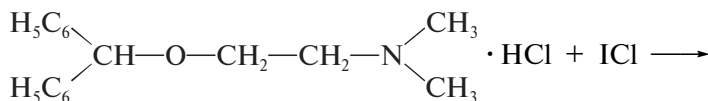
5. УФ-спектр поглинання спиртового розчину димедролу в ділянці від 230 до 350 нм повинен мати три максимуми поглинання при 253, 258 і 264 нм.

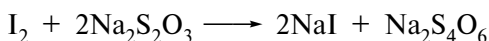
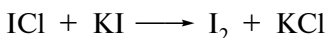
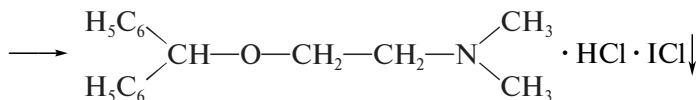
**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють у льодяній оцтовій кислоті, додають розчин меркурію (II) ацетату (для зв'язування хлороводневої кислоти) і титрують розчином хлорної кислоти в льодяній оцтовій кислоті до зеленкувато-блакитного забарвлення, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. м.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. м.$ :





Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Алкаліметрія за зв'язаною HCl у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. m.$

4. Аргентометрія за зв'язаною HCl за методом Фольгарда,  $E = M. m.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка захищає від дії світла і вологи, оскільки лікарський засіб гігроскопічний і може поступово гідролізуватися.

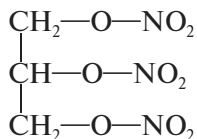
**Застосування.** Протигістамінний (протиалергічний) засіб.

#### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ НЕОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ

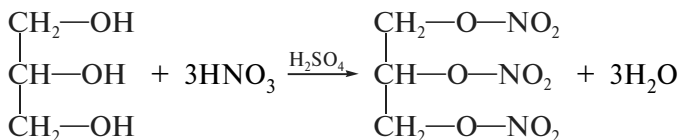
Складні ефіри неорганічних кислот можна розглядати як неорганічні оксигеновмісні кислоти, в яких атом гідрогену заміщений органічним радикалом.

За фізіологічною дією важливе значення мають складні ефіри нітратної і фосфатної кислот.

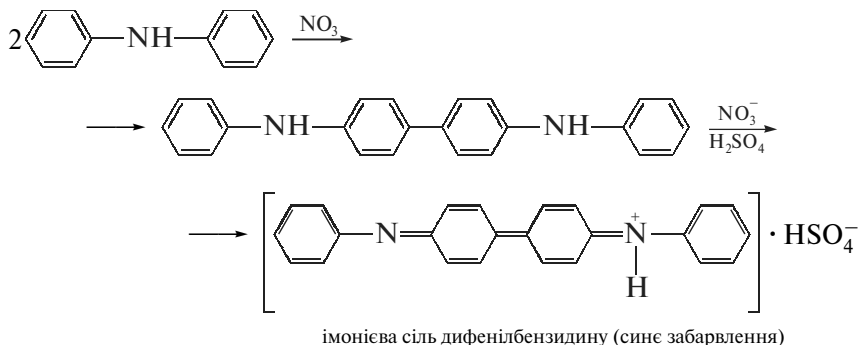
#### Розчин нітрогліцерину 1 %-вий (Solutio Nitroglycerini 1 %)



**Здобування.** Синтезують нітрогліцерин при  $-15^\circ\text{C}$ , пропускаючи (тонким струменем) безводний гліцерин через суміш концентрованих сульфатної та нітратної кислот:

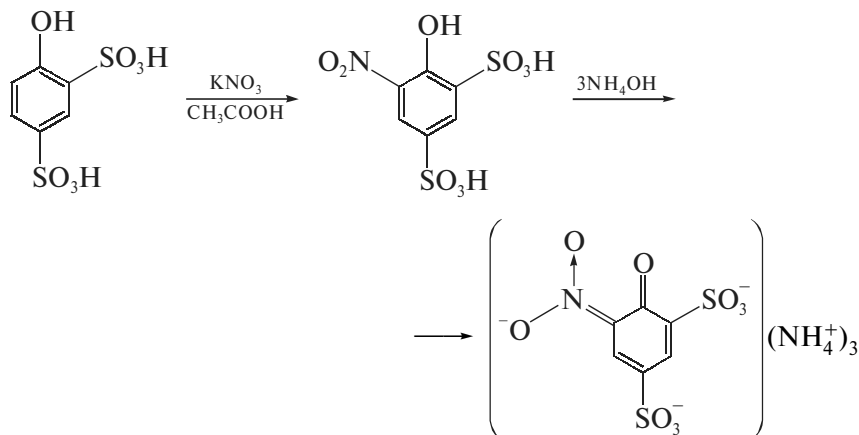


**Тотожність.** 1. Реакція з розчином дифеніламіну в концентрованій сульфатній кислоті (залишки нітратної кислоти):

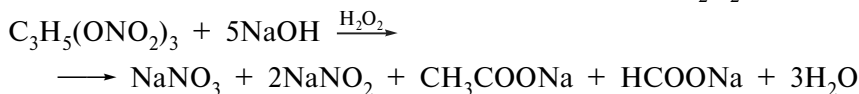


2. Реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини — спирт відганяють, залишок нагрівають з калію бісульфатом — з'являється запах акролеїну.

**Кількісне визначення.** 1. Фармакопейний метод — фотометрія, який базується на вимірюванні світлопоглинання ( $\lambda = 410 \text{ нм}$ ) 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:



2. Кисотно-основне титрування в присутності  $\text{H}_2\text{O}_2$ :





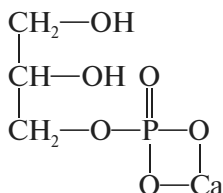
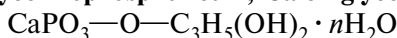
беруть до уваги вміст стеаринової кислоти (допоміжна речовина), яку відтитровують натрію гідроксидом у ДМФА або ацетоні.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у прохолодному захищеному від світла місці.

*Ериніт*, як і нітрогліцерин, *вибухонебезпечна речовина.*

**Застосування.** Спазмолітичний (коронаророзширювальний) засіб.

### Кальцію гліцерофосфат (Calcium glycerinophosphoricum, Calcii glycerophosphas)



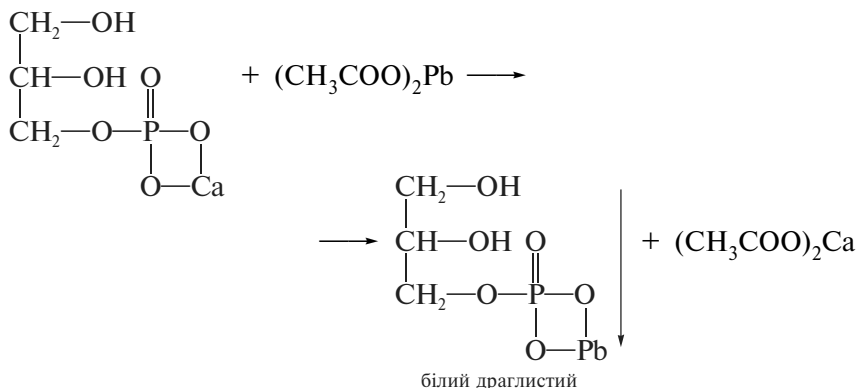
Гліцеринофосфорнокальцієва сіль, гідрат. Суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ -ізомерів

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Розчинний у розбавленій хлороводневій кислоті, нерозчинний у спирті, ефірі і хлороформі.

**Здобування.** Отримують етерифікацією гліцерину надлишком натрію дигідрофосфату в присутності хлороводневої кислоти. Домішку дигліцерофосфатів гідролізують лугом, кальцію гліцерофосфат осаджують з реакційного середовища додаванням кальцію ацетату й етанолу.

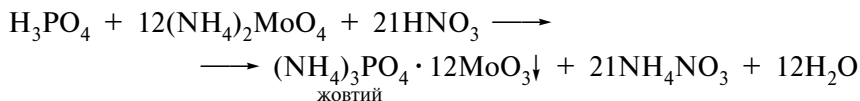
**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Ca}^{2+}$ .

2. Реакція на гліцерофосфорну кислоту з плюмбуму (II) ацетатом:



3—4. Реакція на залишок гліцерину — при нагріванні з калію гідросульфатом у тиглі до обвуглення відчувається запах акролеїну.

Залишок у тиглі розчиняють в  $\text{HNO}_3$  і фільтрують; фільтрат дає реакцію на  $\text{PO}_4^{3-}$  з амонію молібдатом:



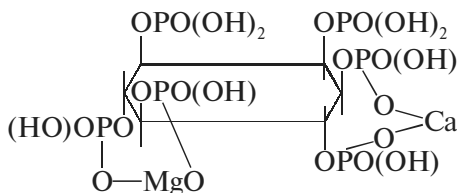
**Кількісне визначення.** Комплексонометрія, пряме титрування, індикатор — мурексид,  $E = M. m.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Загальнозміцнюючий 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.

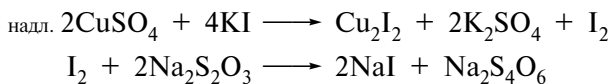
**Властивості.** Білий аморфний порошок без запаху. Дуже малорозчинний у воді, розчинний у розчині хлороводневої кислоти.

**Здобування.** Отримують зі знежиреної макухи або відходів крохмале-патокового виробництва, які обробляють розбавленою  $\text{HCl}$ . Розчин очищають від білкових речовин і нейтралізують  $\text{NH}_4\text{OH}$  або  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  — при цьому виділяється нерозчинний фітин. Додаванням  $\text{HCl}$  осад може бути переведений у розчинну кислу сіль, яку осаджують спиртом у вигляді розчинного у воді фітину.

**Тотожність.** 1. Субстанцію збовтують з оцтовою кислотою і фільтрують. Фільтрат дає реакцію на іони  $\text{Ca}^{2+}$ .

2. Розчин лікарського засобу в нітратній кислоті в присутності амонію нітрату дає реакцію на фосфати з амонію молібдатом.

**Кількісне визначення.** Купрійодометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. m.$   $\text{P}_2\text{O}_5$ . Метод ґрунтується на взаємодії фітину з розчином купруму сульфату, у фільтраті після видалення купруму інозитфосфатів надлишок  $\text{CuSO}_4$  визначають йодометрично:



Паралельно проводять контрольний дослід.

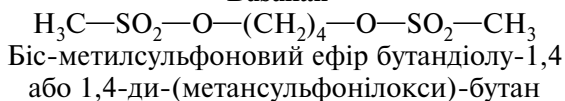
Різницю між титруванням контрольного і досліджуваного розчинів перераховують на фосфорний ангідрид.

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

**Застосування.** Фітин стимулює кровотворення, посилює ріст і розвиток кісткової тканини; поліпшує функцію нервової системи при захворюваннях, пов'язаних із нестачею фосфору в організмі.

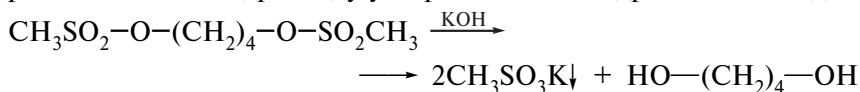
### Міелосан (Myelosanum)

#### Busulfan\*



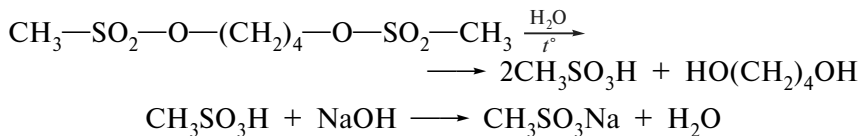
**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Дуже малорозчинний у воді і 95 %-вому спирті, важкорозчинний в ацетоні.

**Тотожність.** 1. При нагріванні лікарського засобу зі спиртовим розчином калію гідроксиду утворюється білий драглистий осад:



2. 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 розбавленою сульфатною кислотою і теж додають 1 краплю розчину калію перманганату — забарвлення розчину не змінюється (відбувається знебарвлення розчину калію перманганату).

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = 1/2M$ . м.:

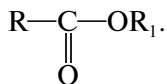


**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла. При роботі з міелосаном потрібно вживати заходів, що оберігають від попадання лікарського засобу на шкіру і слизові оболонки.

**Застосування.** Антилейкемічний засіб.

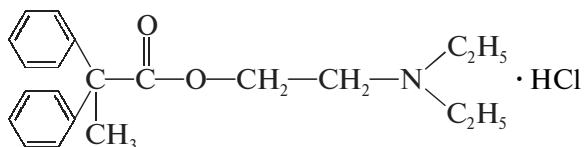
ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ СКЛАДНИХ ЕФІРІВ  
АРИЛАЛІФАТИЧНИХ КИСЛОТ

Складні ефіри — органічні сполуки загальної формули



У медичній практиці застосовують ряд складних ефірів, похідних дифенілоцтової, дифенілпропіонової, дифенілтіооцтової, бензилової кислот, зокрема, апрофен, спазмолітин.

**Апрофен (Aprophenum)**  
**Aprofene\***



β-Діетиламіноетилового ефіру 1,1-дифенілпропіонової  
кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, 95 %-вому спирті і хлороформі, важкорозчинний в ацетоні і бензолі.

**Здобування.** Реакцією взаємодії дифенілпропіонової кислоти і β-діетиламіноетилхлориду.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. При розчиненні лікарського засобу в концентрованій сульфатній кислоті з'являється зеленкувато-жовте забарвлення. Після збовтування розчин протягом тривалого часу не стікає зі стінок пробірки, залишаючи їх забарвленими.

3. До лікарського засобу додають розчин калію дихромату в сульфатній кислоті. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду, 1 краплю піперидину і нагрівають. З'являється синя пляма.

4. Реакція гідроксамової проби (складноефірна група).

5. При додаванні розчинів купруму сульфату й амонію роданіду виділяється бурий осад.

6. При взаємодії з реактивом Маркі утворюється жовте забарвлення.

7. Реакція Віталі—Морена. При випарюванні лікарської речовини з концентрованою нітратною кислотою і подальшому додаванні спиртового розчину КОН з'являється фіолетове забарвлення.

8. При взаємодії з розчином амонію ванадату в концентрованій сульфатній кислоті утворюється зелене забарвлення, що переходить у коричневе.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, пряме титрування, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. м.$

Паралельно проводять контрольний дослід.

2. У розчині для ін'єкцій (*Solutio Apropheni 1 % pro injectionibus*) і таблеток (*Tabulettae Apropheni 0,025*) апрофен визначають алкаліметрично, прямим титруванням, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. м.$

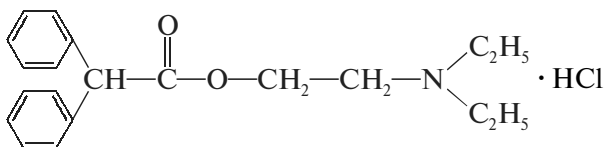
3. Аргентометрія за зв'язаною хлороводневою кислотою методом Фольгарда,  $E = M. м.$

4. Меркуриметрія,  $E = M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

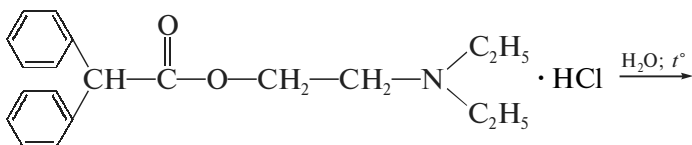
### Спазмолітин (Spasmolytinum) Adiphenine hydrochloride\*

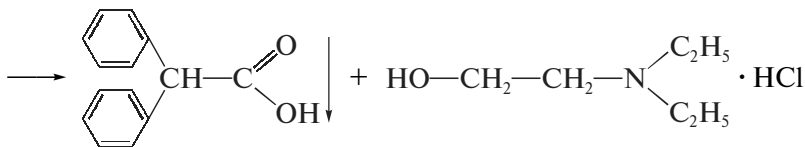


β-Діетиламіноетилового ефіру 1,1-дифенілоцтової кислоти  
гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом. Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** 1. Гідроліз лікарського засобу:





Дифенілоцтову кислоту екстрагують ефіром і визначають температуру її плавлення.

2. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. м.$

2. Алкаліметрія в присутності органічного розчинника, що не змішується з водою,  $E = M. м.$

3. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $E = M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — АМІДОВАНІ ПОХІДНІ ВУГЛЬНОЇ КИСЛОТИ І ПОХІДНІ БІС-( $\beta$ -ХЛОРЕТИЛ)-АМІНУ

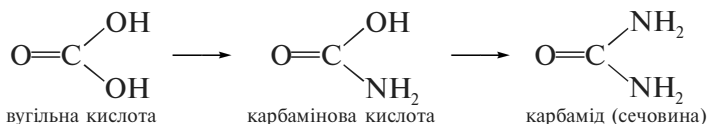
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — АМІДОВАНІ ПОХІДНІ ВУГЛЬНОЇ КИСЛОТИ

Вугільна кислота, як і будь-яка кислота, крім солей, може утворювати ефіри, амідни та інші похідні. Для медицини найбільший інтерес як цінні лікарські засоби становлять амідни вугільної кислоти. До цього класу сполук належать уретани й уреїди (ациклічні й циклічні).

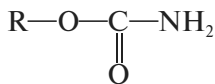
Вугільній кислоті як двоосновній відповідають два амідни:

1. Неповний амід — продукт заміщення одного гідроксилу аміногрупою — карбамінова кислота.

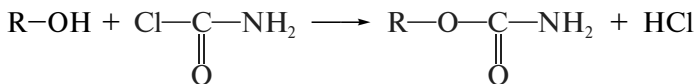
2. Повний амід — продукт заміщення двох гідроксилів на аміногрупи — карбамід (сечовина):



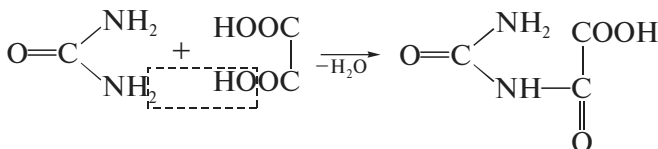
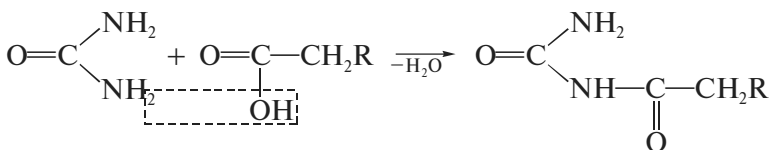
Складні ефіри карбамінової кислоти (уретани) відповідають загальній формулі:



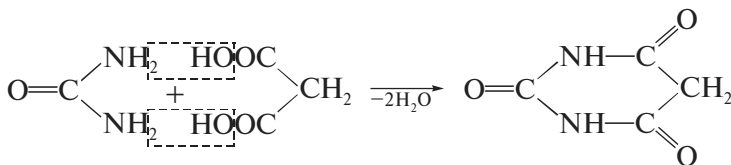
Уретани отримують взаємодією спиртів з хлорангідридом карбамінової кислоти:



Уреїди — ацильні похідні сечовини, тобто продукти її взаємодії з кислотами, — можуть бути ациклическими й циклічними. Ациклический уреїд є похідним сечовини та одноосновних кислот жирного ряду, або дикарбонових кислот, якщо сечовина ацилюється тільки однією з карбоксильних груп:



Циклічні уреїди утворюються в тому випадку, коли обидві амідні групи сечовини ацилюються карбоксильними групами однієї молекули дикарбонової кислоти (діуреїди):

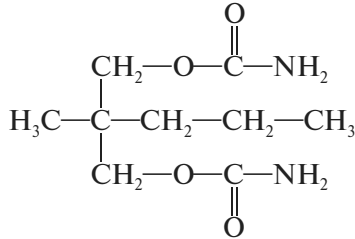


барбітурова кислота (діуреїд)

Атоми водню метиленової групи барбітурової кислоти можуть бути заміщені на різноманітні радикали, що призводить до утворення численних снодійних лікарських засобів з групи барбітуратів.

Фармакопейними лікарськими засобами з групи уретанів є мепротан, з групи ациклических уреїдів — бромізовал.

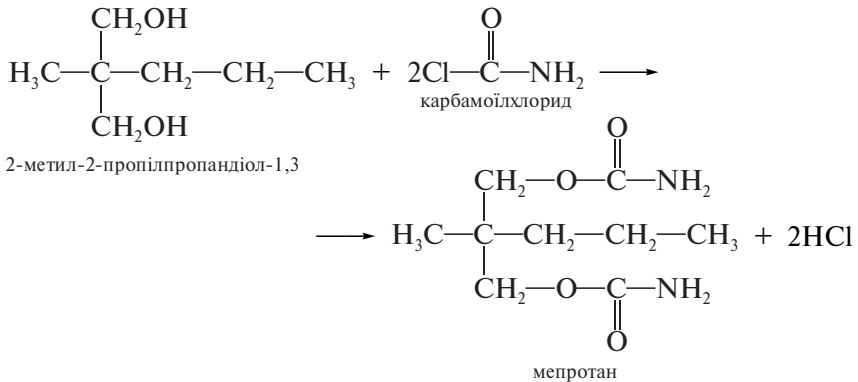
**Мепротан (Meprothanum)**  
**Mepramate\***



Дикарбаміновий ефір 2-метил-2-пропілпропандіолу-1,3

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом, гіркий на смак. Малорозчинний у воді та ефірі, легкокорозинний у 95 %-вому спирті та ацетоні.

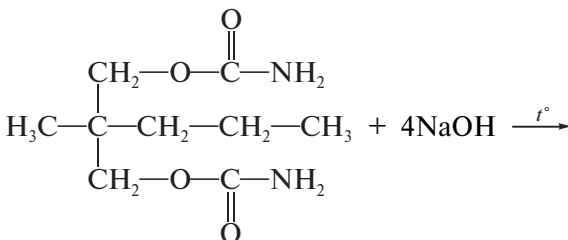
**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

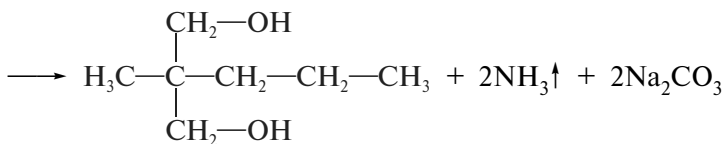


**Тотожність.** 1. Інфрачервоний спектр лікарського засобу порівнюють з ІЧ-спектром стандартного зразка.

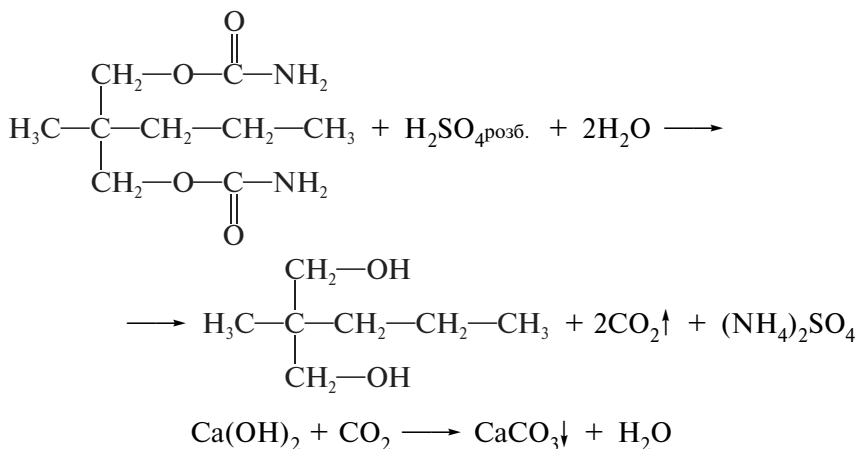
2. Температура плавлення 104—108 °С.

3. Як уретан мепротан розкладається лугом при нагріванні з утворенням NH<sub>3</sub>, який визначають за запахом або за забарвленням вологого червоного лакмусового папірця в синій колір:

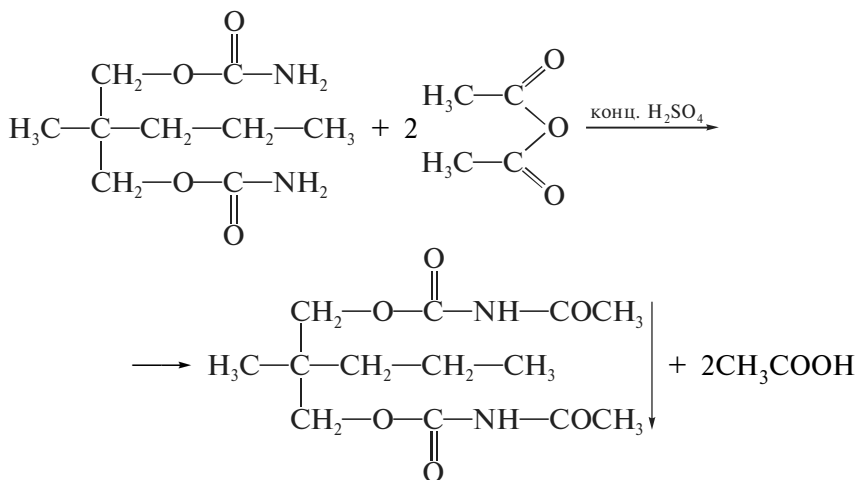




4. При кип'ятінні лікарського засобу з розведеною  $\text{H}_2\text{SO}_4$  виділяється  $\text{CO}_2$ , який при пропусканні крізь вапняну воду спричиняє її помутніння:



5. При взаємодії лікарського засобу з оцтовим ангідридом у присутності концентрованої сульфатної кислоти утворюється діацетильна похідна, температура плавлення якої має бути 123—125 °С.



**Кількісне визначення.** Визначення азоту в органічних сполуках (метод К'ельдаля), індикатор — змішаний,  $E = 1/2M. м.$

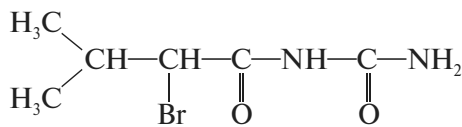
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** Список Б. У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Мепротан (мепробамат) вважається родоначальником «малих» транквілізаторів. Він був синтезований у пошуках центральних міорелаксантів. Дослідження мепротану показало, що одночасно з міорелаксуючою вплив він проявляє загальну заспокійливу дію на ЦНС, посилює вплив снодійних і знеболювальних засобів, має протисудомну активність.

Застосовується при неврозах і неврозоподібних станах, з 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 не ефективний.

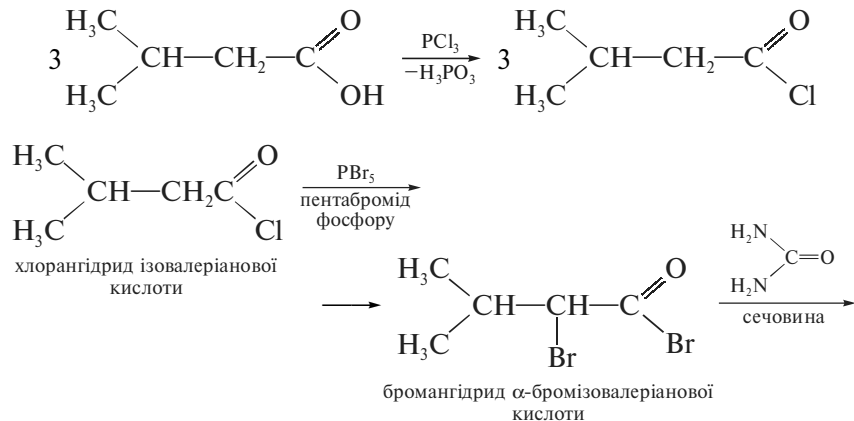
### Бромізовал (Bromisovalum) Bromisoval\*

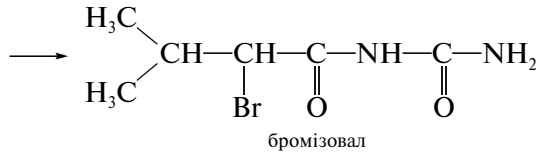


N-( $\alpha$ -Бромізовалеріаніл)-сечовина

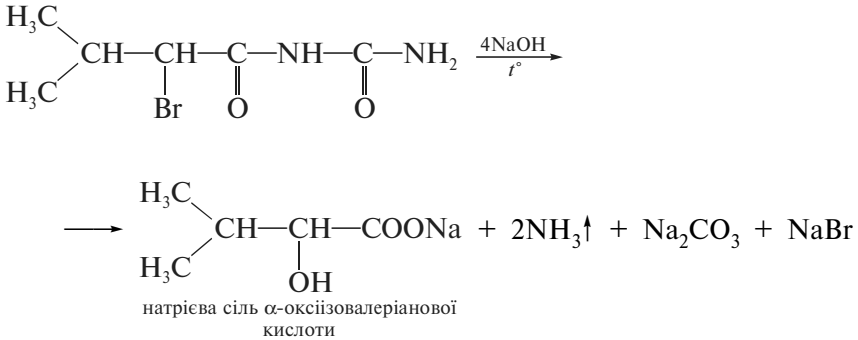
**Властивості.** Білий кристалічний порошок зі слабким запахом, гіркуватий на смак. Дуже малорозчинний у воді, розчинний у 95 %-вому спирті.

**Здобування.** Ацилюванням сечовини бромангідридом  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти.

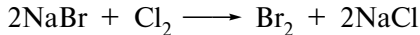
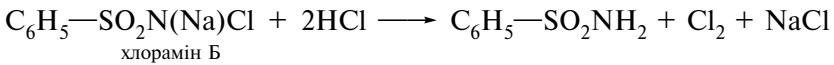




**Тотожність.** 1. При нагріванні з розчинами лугів відбувається гідроліз і утворюється амоніак, який виявляють за запахом. Одночасно органічно пов'язаний бром переходить в іонний стан:



Після охолодження додають HCl, хлорамін Б і хлороформ:



Вільний бром забарвлює хлороформний шар у жовтий колір.

2. При нагріванні лікарської речовини з розчином  $\text{H}_2\text{SO}_4$  з'являється різкий запах  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти.

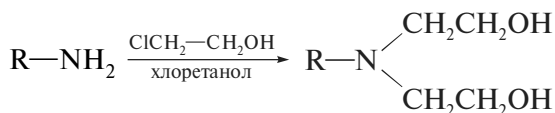


3. Біуретова реакція на сечовину. При нагріванні лікарського засобу з розчином  $\text{CuSO}_4$  в лужному середовищі з'являється роже-

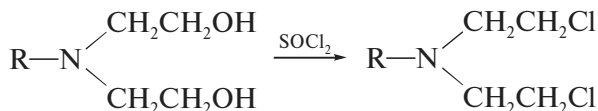


Похідні біс-(β-хлоретил)-аміну виявляють алкілюючі властивості. Вони здатні реагувати з нуклеофільними центрами білкових молекул, порушуючи синтез ДНК, меншою мірою РНК, внаслідок чого порушується життєдіяльність клітин, які швидко діляться, і блокується їх мітотичне ділення. Високу чутливість до дії цих речовин проявляють ядра пухлинних і лімфоїдних клітин, що стало основою для створення протипухлинних засобів. Разом із тим біс-(β-хлоретил)-аміни легко взаємодіють з нуклеопротейдами клітинних ядер кровотворних тканин, внаслідок чого пригнічують процес кровотворення.

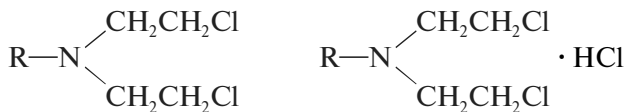
Способи отримання похідних цієї групи мають багато спільного. Як вихідний продукт для синтезу використовують амінопохідну (аліфатичного, ароматичного або гетероциклічного ряду) і за допомогою β-хлоретанолу або етиленоксиду вводять оксіетильну групу:



Заміщення оксигруп хлором здійснюють за 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:



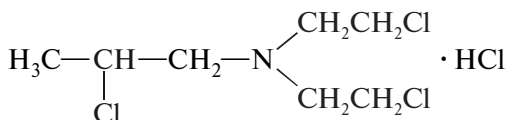
Для підтвердження тотожності використовують хімічні реакції, за допомогою яких виявляють аліфатичну або ароматичну частину молекули, пов'язану з залишком біс-(β-хлоретил)-аміну. Вибір реакцій залежить від хімічної будови лікарського засобу. Для визначення залишку біс-(β-хлоретил)-аміну використовують якісні реакції з нікотиною кислотою і бензидином; з діетиламідом нікотинової кислоти та іншими реагентами. Якщо лікарський засіб є гідрохлоридом (новембіхін, сарколізін), хлорид-іони визначають реакцією з розчином аргентуму нітрату.

Для аналізу похідних біс-( $\beta$ -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) роданідом. ІЧ-спектрофотометричне визначення тотожності та кількісного вмісту ґрунтується на використанні смуги валентних коливань С—Cl-зв'язку  $\beta$ -хлоретиламіної групи при 760—770  $\text{cm}^{-1}$  (розчинник — ацетон).

В онкології найбільш широко застосовують новембіхін, сарколізин, хлорбутин, циклофосфан.

Не можна допускати попадання субстанції й цієї групи на шкіру і слизові оболонки, оскільки вони мають сильну подразнюючу дію.

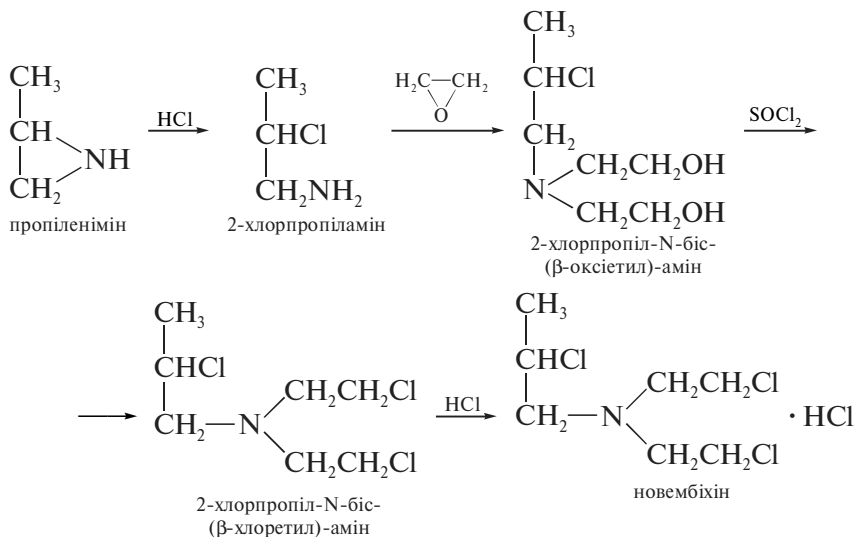
### Новембіхін (Novembichinum)



2-Хлорпропіл-біс-( $\beta$ -хлоретил)-аміну гідрохлорид

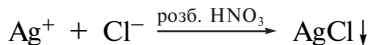
**Властивості.** Білий порошок, розчинний у воді і спирті, нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

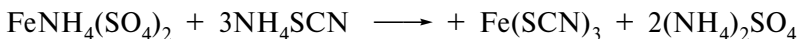
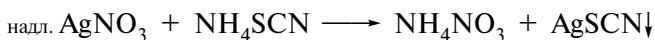
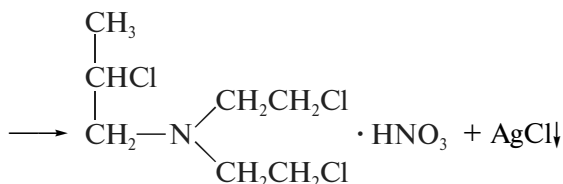
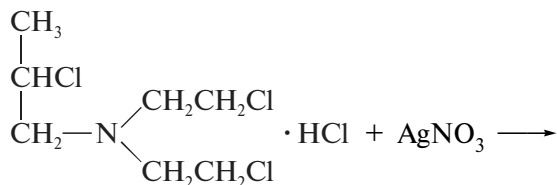


**Тотожність.** 1. З реактивом Драгендорфа ( $K[ViI_4]$ ) в сульфатно-кислому середовищі утворюється оранжевий осад.

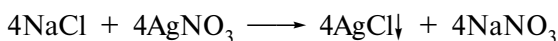
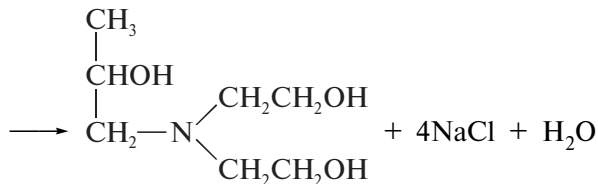
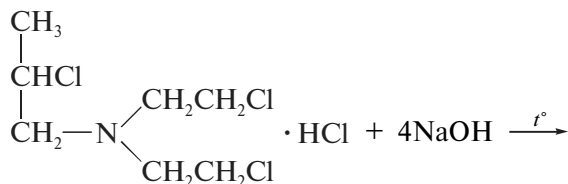
2. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди:



**Кількісне визначення.** 1. Аргентометрія за методом Фольгарда по зв'язаній хлороводневій кислоті, індикатор — залізоамонієвий галун,  $E = M$ . м.:



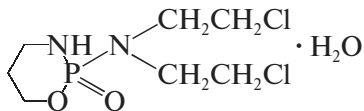
2. Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання новембіхіну з натрію гідроксидом (нейтралізується гідрохлорид і відщеплюється органічно зв'язаний хлор),  $E = 1/4M$ . м.:



**Зберігання.** У добре закритих склянках або ампулах, у прохолодному місці.

**Застосування.** Цитостатичний (протипухлинний) засіб. Застосовується при лімфогрануломатозі, хронічному лімфолейкозі.

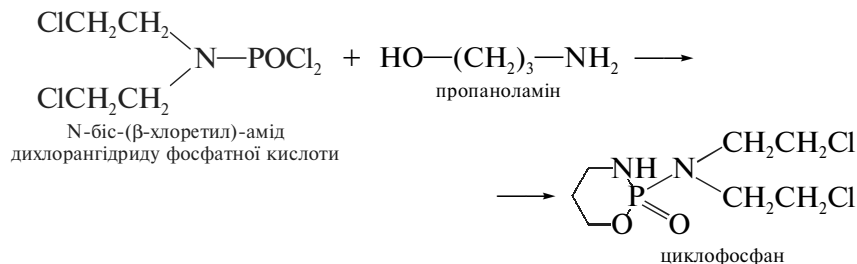
### Циклофосфан (Cyclophosphanum) Cyclophosphamide\*



N-біс-(β-Хлоретил)-N,O-триметиленовий ефір  
діаміду фосфатної кислоти

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Розчинний у воді, легкорозчинний у 95 %-вому спирті, хлороформі та бензолі.

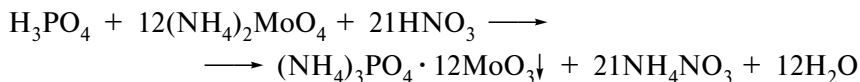
**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



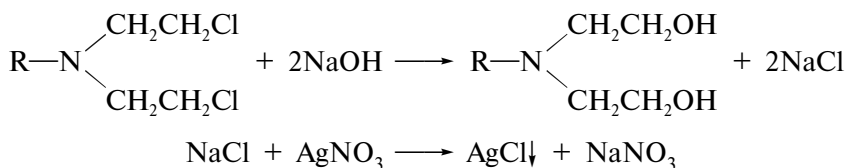
**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$  після кип'ятіння з лугом.

2. Амідний азот визначають після нагрівання з концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і додавання до охолодженого розчину 20 %-вого розчину натрію гідроксиду. При нагріванні виділяється амоніак, який визначають за забарвленням вологого червоного лакмусового папірця в синій колір.

3. Лікарський засіб нагрівають з концентрованими  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і  $\text{HNO}_3$  до видалення азоту оксидів і знебарвлення. До розчину додають амонію молібдат — з'являється яскраво-жовте забарвлення, через деякий час випадає жовтий осад:



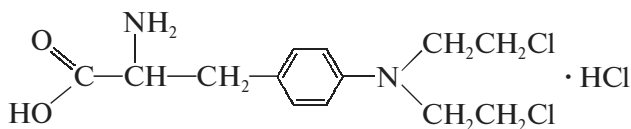
**Кількісне визначення.** Аргентометрія за методом Фольгарда після попереднього нагрівання з натрію гідроксидом,  $E = 1/2M.m.$ :



**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 10 °С.

**Застосування.** Цитостатичний засіб.

### Сарколізин (Sarcolysinum) Sarcolysin\*

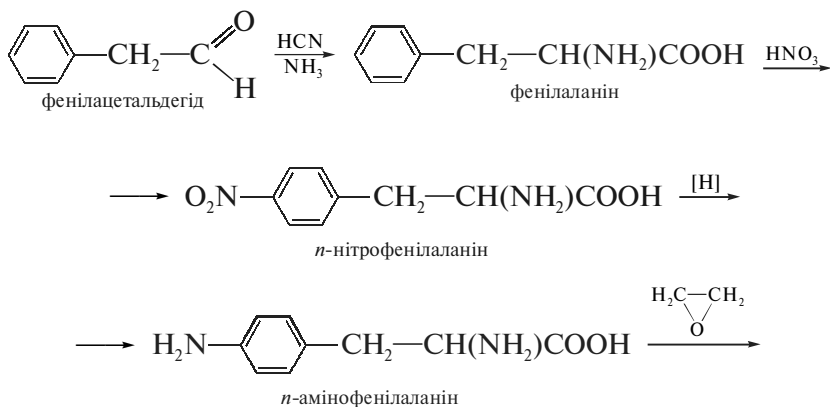


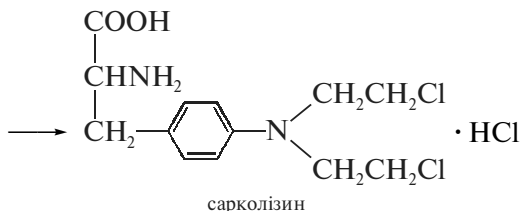
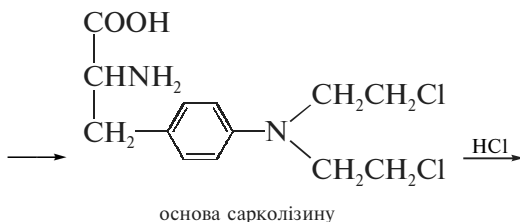
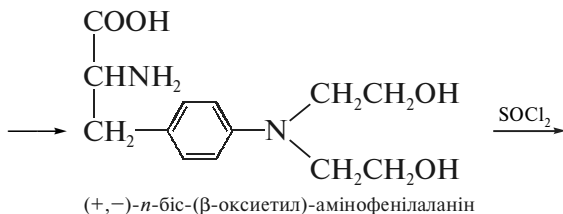
(+,-)- $\alpha$ -Аміно- $\beta$ -[*p*-біс-( $\beta$ -хлоретил)-амінофеніл]-пропіонової кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий порошок. Легкорозчинний у воді при нагріванні, метиловому спирті, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі, розчинний у розбавлених кислотах і лугах.

Водні розчини в розбавленні до 1 : 14 після охолодження перетворюються на драглисту масу, більше розбавлені розчини залишаються без змін.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

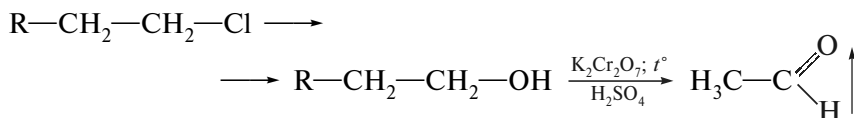




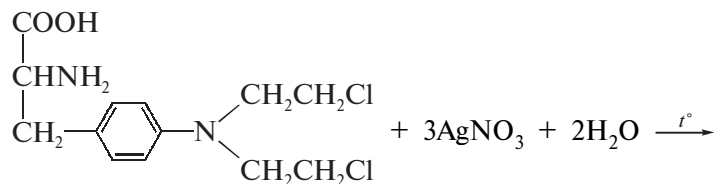
**Тотожність.** 1. Лікарський засіб дає характерну реакцію на хлориди.

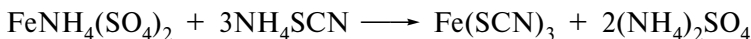
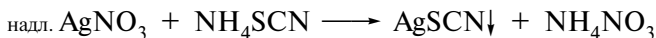
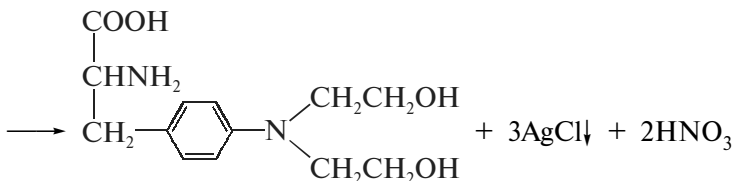
2. При нагріванні спиртового розчину лікарського засобу з розчином нінгідрину утворюється фіолетове забарвлення (феніланін).

3. Розчин лікарського засобу нагрівають з розчином калію дихромату в сульфатній кислоті. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду й 1 краплею піперидину, — з'являється синя пляма (ацетальдегід):



**Кількісне визначення.** Аргентометрія за методом Фольгарда після кип'ятіння з надлишком аргентуму нітрату,  $E = 1/3M. м.$ :



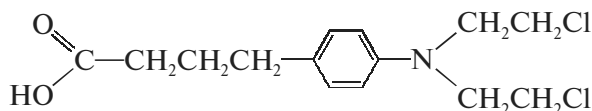


Паралельно проводять контрольний дослід.

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

**Застосування.** Цитостатичний засіб. Сарколізін можна використовувати і для регіонарної хіміотерапії; при перфузіях пухлин кінцівок.

### Хлорбутин (Chlorbutinum) Chlorambucil\*

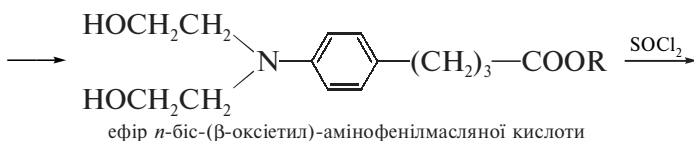
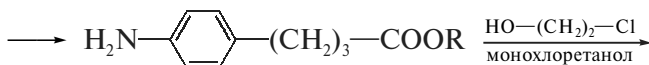
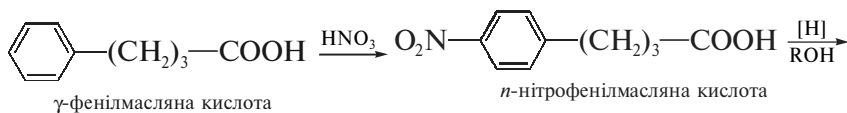


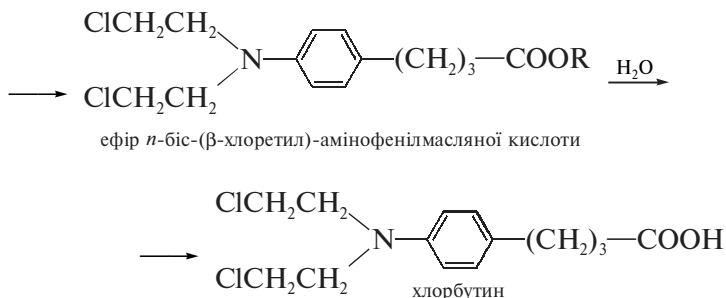
3-[*n*-біс-(*b*-Хлоретил)-амінофеніл] масляна кислота

**Властивості.** Білий, іноді зі слабким рожевим або жовтуватим відтінком кристалічний порошок.

Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у 95 %-вому спирті, ефірі і хлороформі.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:





**Тотожність.** 1. Лікарський засіб дає реакцію на хлориди при кип'ятінні з розчином  $\text{AgNO}_3$  у присутності етанолу.

2. У пробірку з наважкою лікарського засобу додають розчин калію дихромату в сульфатній кислоті. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжоприготовленим розчином натрію нітропрусиду й 1 краплею піридину, нагрівають — з'являється синя пляма (див. сарколізин).

**Кількісне визначення.** 1. Аргентометрія за методом Фольгарда. Лікарський засіб нагрівають з надлишком  $\text{AgNO}_3$  зі зворотним холодильником. Потім надлишок  $\text{AgNO}_3$  відтитрують розчином амонію тіоціанату,  $E = 1/2M. м.$

Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Алкаліметрія, пряме титрування в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті,  $E = M. м.$

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

**Застосування.** Цитостатичний засіб. Виявляє пригнічуючу дію на кровотворну тканину та гіперплазовані (пухлинні) тканини. Лікарський засіб впливає більш вибірково на лімфоїдну 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.

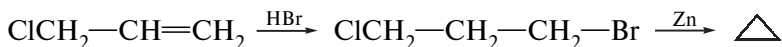
З численних похідних циклоalkanів у медицині застосовуються циклопропан і похідні адамантану.

### Циклопропан (Cyclopropanum)



**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, азоту закисом утворює суміші, що вибухають при контакті з полум'ям, іскрою та іншими джерелами займання. Ці суміші можуть мимоволі вибухати також під високим тиском.

**Здобування.** У промислових масштабах виробляють з алілхлориду:



**Домішки.** Досліджують на наявність домішок кислот або лугів, карбону діоксиду, 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 % засобу.

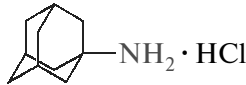
Перед проведенням випробування на чистоту і кількісний вміст балон із циклопропаном витримують протягом 6 годин при 25 °С.

**Зберігання.** У прохолодному місці в сталевих балонах місткістю 1—2 л, пофарбованих в оранжевий колір, з етикеткою «Обережно — циклопропан — вогненебезпечно».

До роботи з газом допускається персонал, що пройшов спеціальну підготовку.

**Застосування.** Циклопропан (у суміші з киснем) нині зрідка використовується як засіб для інгаляційного наркозу.

**Мідантан (Midantanum)**  
**Amantadine hydrochloride\***

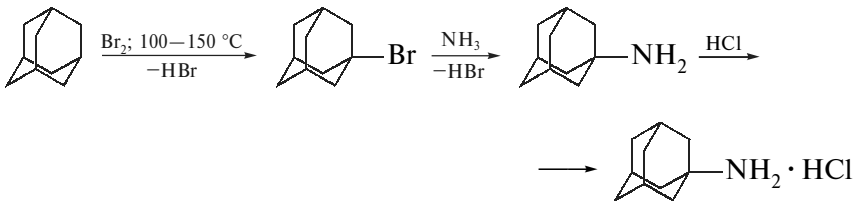


1-Аміноадамтану гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок з легким запахом, гіркий на смак.

Розчинний у воді і хлороформі, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

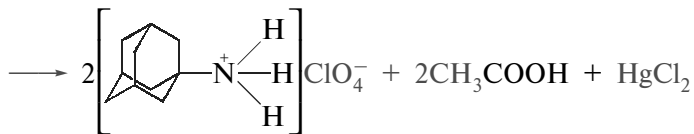


**Тотожність.** 1. При кип'ятінні з натрію гідроксидом розкладається з виділенням амоніаку, пари якого змінюють забарвлення червоного лакмусового папірця.

2. Основа лікарського засобу — 1-аміноадамтан — утворює осад жовтуватого кольору з розчином 2-нітроіндандіону-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,  $E = M. m.$

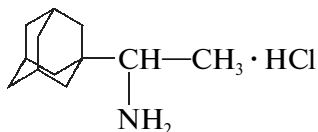


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У сухому місці.

**Застосування.** Антипаркінсонічний засіб.

**Ремантадин (Remantadinum)**  
**Rimantadine hydrochloride\***

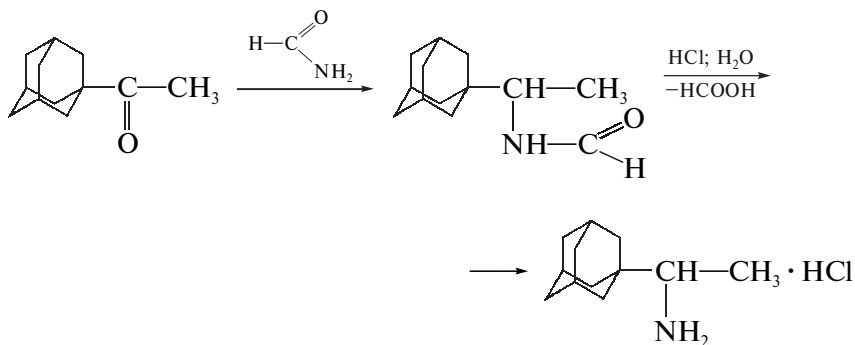


$\alpha$ -Метил-1-адамантилметиламіну гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак.

Важкорозчинний у воді, розчинний у спирті, легкорозчинний у хлороформі.

**Здобування.** Шляхом відновлювального амінування адамантилметилкетону формамідом:



**Тотожність.** 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.

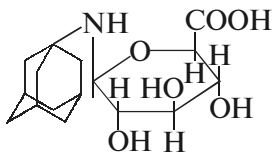
**Зберігання.** У сухому місці.

**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-аміноадамантану

**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху.

Важкорозчинний у воді, малорозчинний у спирті.

**Тотожність.** 1. Взаємодія з реактивом Фелінга (відновні властивості глюконової 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,  $E = M. m.$  Паралельно проводять контрольний дослід.

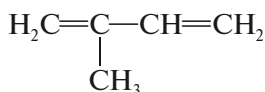
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антипаркінсонічний засіб.

### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ ТЕРПЕНОЇДІВ

Терпеноїдами називають вуглеводні та їх оксигеновісні похідні (спирти, альдегіди, кетони та ін.), що входять до складу ефірних олій рослин і смол хвойних дерев.

В основі молекули терпеноїдів лежить вуглеводень ізопрен — 2-метилбутадієн-1,3:

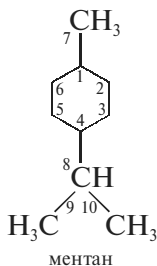


Загальна сумарна формула всіх терпенів є кратною від  $\text{C}_5\text{H}_8$ , тобто  $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ .

Терпени можуть мати ациклічну й циклічну будову. У медичній практиці застосовують похідні моноциклічних та біциклічних терпенів.

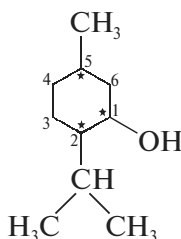
### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ МОНОЦИКЛІЧНИХ ТЕРПЕНОЇДІВ

За своєю структурою моноциклічні терпеноїди є похідними метилізопропілциклогексану (ментану):



До лікарських засобів, похідних моноциклічних терпеноїдів, належать ментол, валідол, терпінгідрат.

### Ментол (Mentholum)



#### *l*-2-Ізопропіл-5-метилциклогексанол-1

Молекула ментолу містить 3 асиметричних атоми карбону, тобто існує  $2^3=8$  оптично активних ізомерів і 4 рацемати.

Ментол зустрічається в ефірній олії перцевої м'яти у вільному стані і частково у вигляді ефіру оцтової кислоти.

Вміст ментолу в ефірній олії залежить від сорту м'яти і місця та умов її зростання.

**Властивості.** Безбарвна кристалічна речовина з сильним запахом перцевої м'яти і смаком, що холодить.

Леткий при звичайній температурі, переганяється з водяною парою.

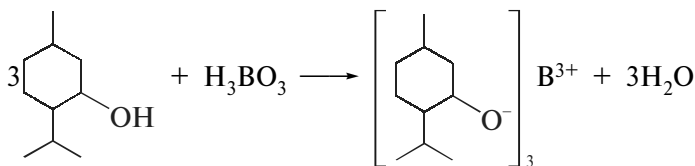
Малорозчинний у воді, дуже легкорозчинний у спирті, ефірі, легкорозчинний у жирних оліях. З камforoю, тимолом, фенолом, резорцином, хлоралгідратом утворює евтектичні суміші.

**Здобування.** 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

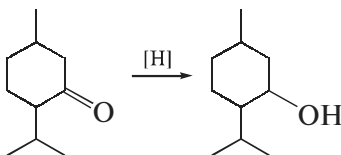
виділяють фракцію, яка кипить при 208—212 °С, при охолодженні її до -20 °С виділяються кристали ментолу;

б) боратний метод використовують для сортів м'ятної олії з вмістом ментолу 50—60 %. Ефірну олію нагрівають з борною кислотою під зниженим тиском:

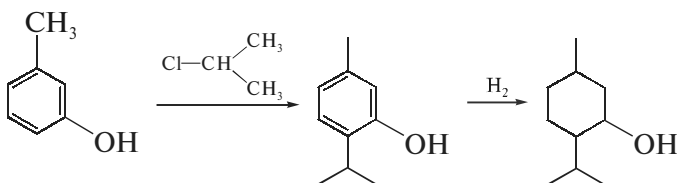


Отриманий ментилевий ефір борної кислоти має високу температуру кипіння, що дозволяє відділити його від інших компонентів м'ятної олії. Потім при перегонці ефіру з водяною парою в результаті гідролізу одержують ментол.

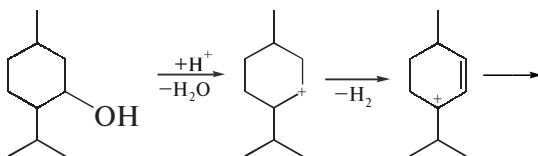
2. Синтезувати ментол (рацемат) можна відновленням ментону, який міститься в м'ятній олії.

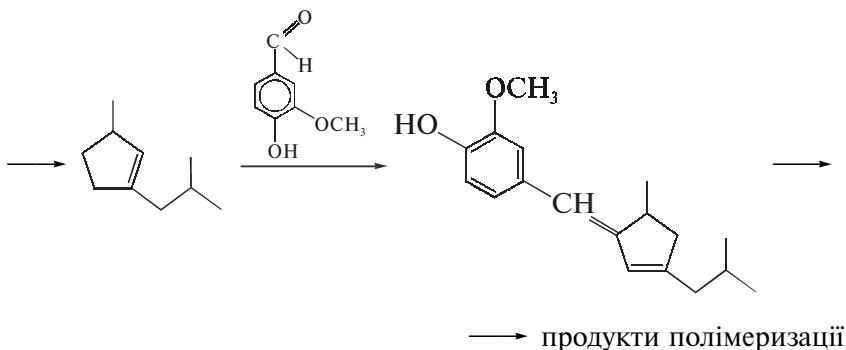


3. У промисловості ментол (рацемат) отримують при взаємодії *m*-крезолу з ізопропілхлоридом з подальшим гідруванням тимолу під тиском у присутності каталізаторів:



**Тотожність.** 1. При дії розчину ваніліну в концентрованій  $\text{H}_2\text{SO}_4$  спостерігається жовте забарвлення, яке при додаванні води переходить у малиново-червоне:





2. Температура плавлення 41—44 °С.

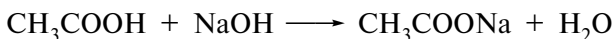
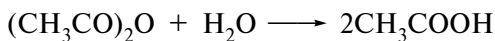
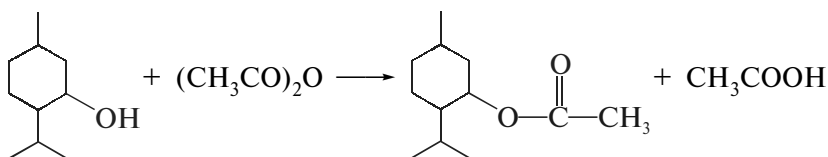
3. Питоме обертання: від  $-49$  до  $-51^\circ$  (10 %-вий розчин в етанолі).

**Специфічну недопустиму домішку** тимолу визначають за відсутністю зеленого забарвлення з сумішшю концентрованих  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .

**Кількісне визначення.** Метод ацетилювання, зворотне 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 її розчином  $\text{NaOH}$ , індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. m.$ :

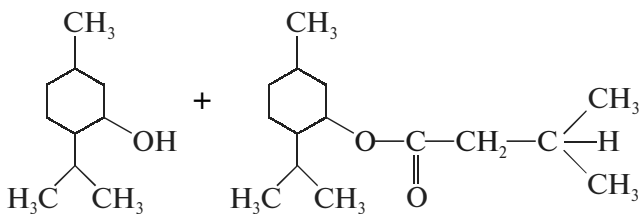


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре 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 %-вий розчин ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти

**Властивості.** Прозора масляниста рідина із запахом ментолу. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у спирті.

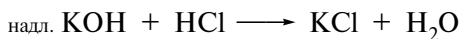
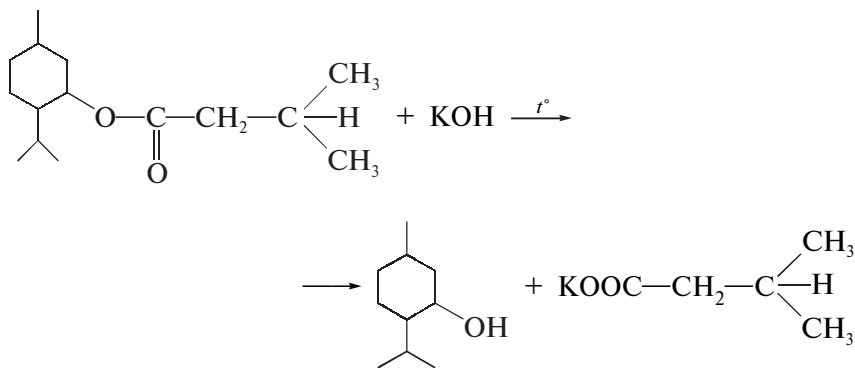
**Здобування.** За реакцією естерифікації ментолу ізовалеріановою кислотою, одержують ментиловий ефір ізовалеріанової кислоти, у якому розчиняють ментол.

**Тотожність.** 1. Реакція на ментол з розчином ваніліну в концентрованій  $H_2SO_4$ .

2. Густина 0,894 — 0,907 г/см<sup>3</sup>.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, зворотне титрування.

Визначають вміст ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти шляхом гідролізу його спиртовим розчином  $KOH$ , надлишок якого відтитрують розчином  $HCl$ , індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. m.$ :

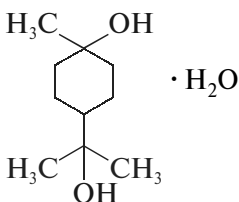


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У прохолодному місці, у добре 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)

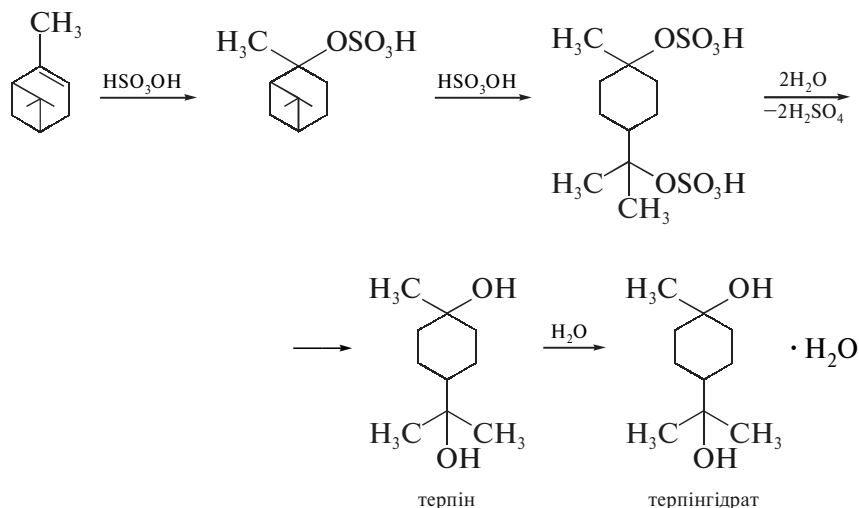


*n*-Ментандіол-1,8-гідрат

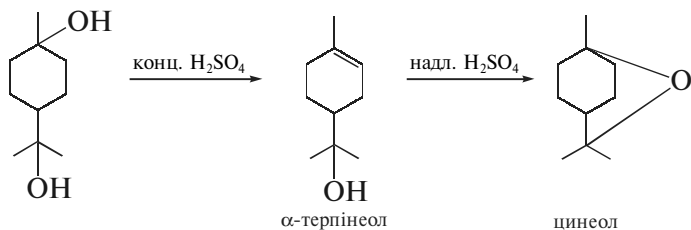
**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак.

Малорозчинний у воді, хлороформі, ефірі, розчинний у спирті. Сублімується при повільному нагріванні до 100 °С, утворюючи при охолодженні голчасті кристали. У сухому теплому повітрі повільно вивітрюється.

**Здобування.** Гідратацією пінену, що міститься в піненовій фракції скипидару. Для цього скипидар змішують з тирсою і додають 25 %-ву  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , залишають на холоді на 10—14 днів. Терпінгідрат випадає в осад.



**Тотожність.** 1. При додаванні до гарячого розчину терпінгідрату концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  рідина мутніє і набуває ароматного запаху терпенеолу:



2. При випарюванні терпінгідрату досуха зі спиртовим розчином  $\text{FeCl}_3$  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 ФС не передбачає кількісного визначення. Вміст терпінгідрату можна визначити колориметричним методом, який ґрунтується на відновленні фосфорно-вольфрамової кислоти.

Кількісний вміст терпінгідрату в таблетках визначають гравіметрично, екстрагуючи його етанолом. Етанол відганяють, залишок зважують.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

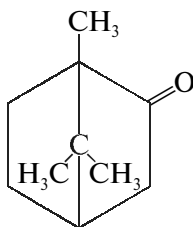
**Застосування.** При хронічних бронхітах як відхаркувальний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ 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 (Camphora)



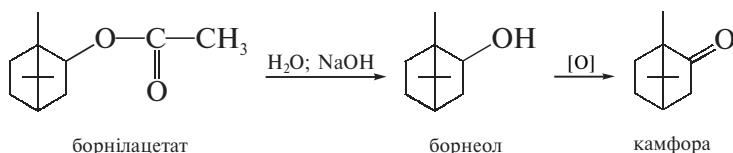
Входить до складу ефірних олій рослин-камфороносів — камфорного лавра, камфорного базилика, деяких видів полину, шавлії, розмарину. Камфора має два асиметричних атоми карбону.

З медичною метою застосовується правообертаюча *d*-камфора, отримана з камфорного дерева *Cinnamomum camphora*; лівообертаюча синтетична *l*-камфора, отримана з ялицевої олії, та камфора рацемічна.

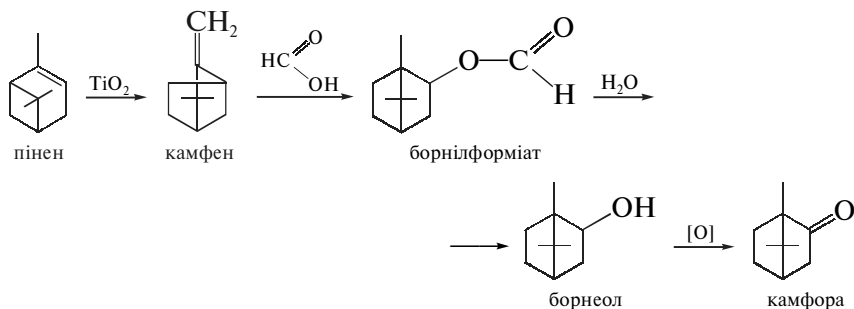
**Властивості.** Білі кристалічні грудки або безбарвний кристалічний порошок з сильним характерним запахом і пряним гіркуватим, потім охолоджуючим смаком. Легко сублимується навіть при кімнатній температурі, при обережному нагріванні випаровується не обвуглюючись. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, жирних та ефірних оліях, дуже легкорозчинний в ефірі та хлороформі. З тимолом, ментолом, фенолом і хлоралгідратом утворює густі рідини (евтектичні суміші).

**Здобування.** 1. Природну *d*-камфору отримують перегонкою з водяною парою з подрібненої деревини камфорного дерева. Потім камфору очищують сублимацією і віджимають на пресах.

2. *l*-Камфору отримують за способом Н. В. Вершиніна. Початковим продуктом є ялицева олія, яку переганяють з водяною парою з «ялицевих лапок». Вона складається з борнілацетату (30–40%), камфену (10–20%), пінену (10%) та інших речовин. При температурі вищій за 180 °С виділяють фракцію ялицевої олії, яка містить борнілацетат, гідролізують його розчином NaOH і потім окиснюють хромовою сумішшю або нітратною кислотою до камфори:



3. Синтетичну рацемічну камфору отримують за методом В.Е. Тищенко з пінену, що міститься в скипидарі. Пінену фракцію ізомеризують у камфен за допомогою каталізатора — титану (IV) оксиду, а потім при взаємодії з мурашиною кислотою отримують борнілформіат, який гідролізують до борнеолу й окиснюють у камфору:



**Тотожність.** 1. Температура плавлення право- і лівообертаючої камфори 174—180 °С, камфори рацемічної — 171—178 °С.

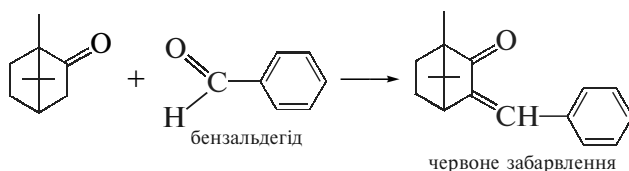
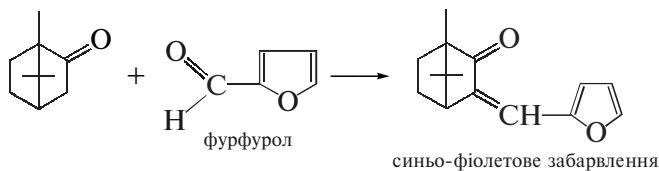
2. Питоме обертання 10 %-ого розчину в етанолі:

*d*-форма — від +41 до +44°;

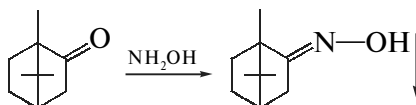
*l*-форма — від -39 до -44°;

рацемат — від -1 до +1°.

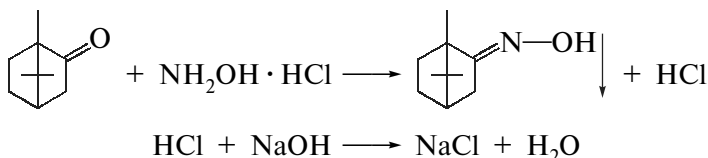
3. Кольорові реакції з альдегідами:



4. Реакція з гідроксиламіном з утворенням кетоксиму (температура плавлення 119,5 °С):



**Кількісне визначення.** Для речовини ФС не передбачає кількісного визначення. Однак для цього 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 гравіметрично або титрують еквівалентну кількість хлороводневої кислоти, що виділилася, розчином NaOH, індикатор — бромтимоловий синій,  $E = M. м.$ :

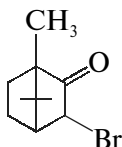


Камфора може бути кількісно визначена також колориметрично за продуктами реакції з альдегідами.

**Зберігання.** У добре закупорених банках, у прохолодному місці.

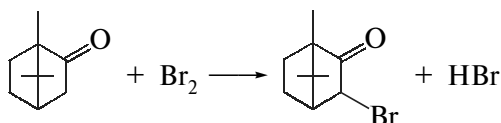
**Застосування.** Стимулятор ЦНС і кардіотонічний засіб для комплексної терапії гострої і хронічної серцевої недостатності, при колапсі, пригніченні дихання, отруєнні снодійними та наркотичними засобами. Камфора рацемічна застосовується тільки зовнішньо як подразнювальний та антисептичний засіб.

### Бромкамфора (Bromcamphora)

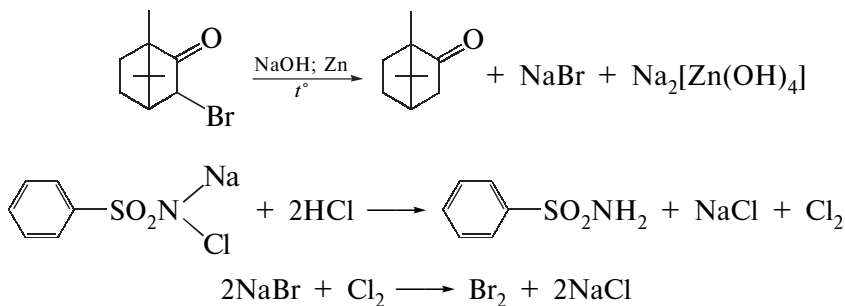


**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок з камфорним запахом і смаком. Дуже малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, ефірі, хлороформі та жирних оліях.

**Здобування.** Дією броду на камфору. Реакцію проводять у середовищі хлороформу або хлоралгідрату, розчинник відганяють, а бромкамфору перекристалізують:



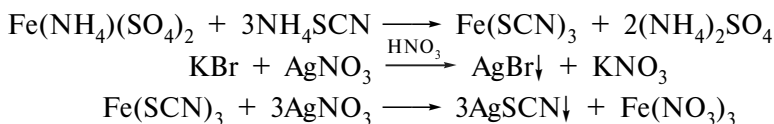
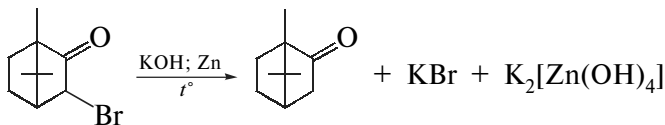
**Тотожність.** 1. Після нагрівання бромкамфори з NaOH і цинковим пилом у фільтраті виявляють бромід-іони за реакцією з хлораміном:



2. Температура плавлення 74—76 °С.

**Кількісне визначення.** Аргентометрія за модифікованим методом Фольгарда після кип'ятіння з 30 %-вим розчином КОН

і цинковим пилом. До реакційної суміші додають 0,1 мл титрованого розчину амонію тіоціанату, залізоамонієвий галун і титрують розчином аргентуму нітрату до зникнення червоного забарвлення,  $E = M. м.$ :

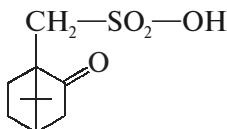


Від об'єму розчину  $\text{AgNO}_3$ , який пішов на титрування, віднімають 0,1 мл розчину  $\text{NH}_4\text{SCN}$ .

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Як засіб, що заспокоїливо діє на ЦНС, поліпшує серцеву діяльність.

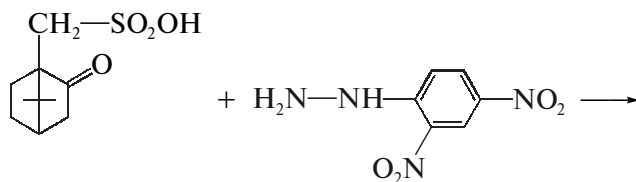
### Кислота сульфокамфорна (Acidum sulfocamphoratum)

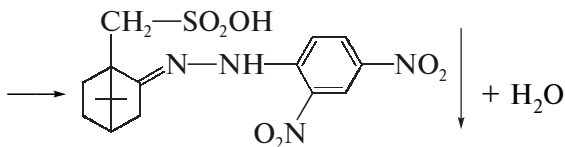


**Властивості.** Білий із жовтуватим відтінком кристалічний порошок. Дуже легкорозчинний у воді і спирті, малорозчинний у ефірі.

**Тотожність.** 1. Присутність сульфогрупи встановлюють після мінералізації лікарського засобу з сумішню натрію карбонату і натрію нітрату. Сульфат-іони, що утворилися, виявляють за реакцією з розчином  $\text{BaCl}_2$ .

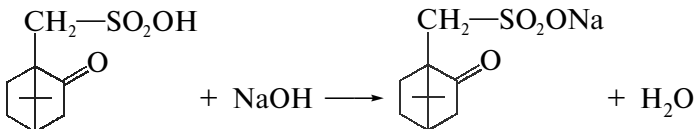
2. Наявність кетогрупи підтверджують за утворенням жовто-оранжевого осаду гідразону при взаємодії з розчином 2,4-динітрофенілгідразину:





3. Температура плавлення 192—195 °С, питоме обертання від -20 до -24°.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. м.$ :



Кислота сульфокамфорна є складовою частиною розчину **сульфокамфокаїну** (*Sulfocamphocainum 10 % pro injectionibus*).

*Склад:* кислоти сульфокамфорної — 49,6 г;  
основи новокаїну — 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 камфори. Під дією розчину NaOH виділяється маслянистий осад основи новокаїну, який після екстракції хлороформом дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

При кількісній оцінці методом алкаліметрії встановлюють вміст сульфокамфорної кислоти та нітриметричним методом визначають основу новокаїну.

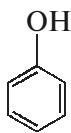
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, в захищеному від світла місці.

**Застосування.** Фармакологічна дія аналогічна камфори, але у зв'язку з легкою розчинністю у воді лікарський засіб швидко всмоктується. Показаний при гострій серцевій і дихальній недостатності, при кардіогенному шоку та ін.

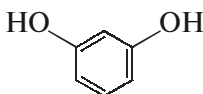
# АРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ФЕНОЛІВ

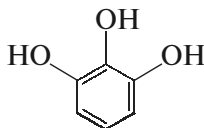
Феноли — похідні ароматичних вуглеводнів, які містять у молекулі одну або декілька гідроксильних груп, безпосередньо пов'язаних з ароматичним ядром. За кількістю гідроксильних груп розрізняють 1-, 2- та 3-атомні феноли:



фенол

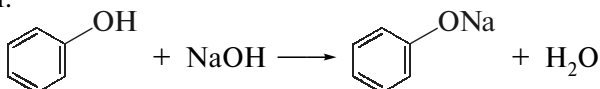


резорцин



пірогалол

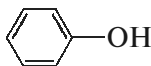
Хімічні властивості фенолів зумовлені як наявністю в молекулі гідроксильної групи з рухливим атомом гідрогену, так і ароматичними властивостями бензольного ядра. Кислі властивості у фенолів виражені сильніше, ніж у спиртів, внаслідок взаємодії електронної пари атома оксигену гідроксильної групи з  $\pi$ -елекtrонами ароматичного кільця фенолу. З розчинами лугів вони утворюють феноляти:



Розчини фенолятів у воді дуже гідролізовані і нейтралізуються навіть карбону діоксидом  $\text{CO}_2$ . 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)

Кислота карболова кристалічна  
(Acidum carbolicum crystallisatum)



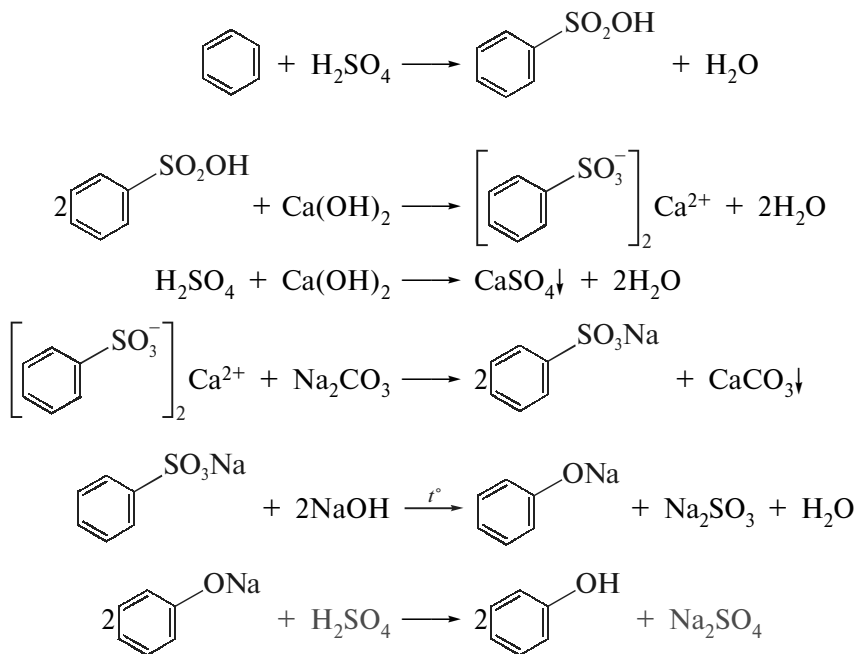
**Властивості.** Безбарвні або блідо-рожеві, або блідо-жовтуваті кристали, або кристалічна маса, що розпливається на повітрі, зі своєрідним запахом. Розчинний у воді, дуже легкорозчинний

у спирті, ефірі, хлороформі, гліцерині і жирах. У розчинах лугів та амоніаку легко розчиняється з утворенням фенолятів. Реакція водного розчину слабкокісла.

**Здобування.** 1. З кам'яновугільної смоли.

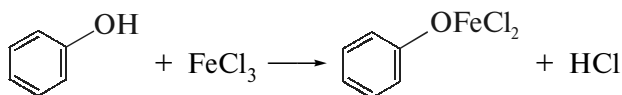
2. Синтетичний спосіб.

Бензол обробляють концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , отримують бензолсульфокислоту, реакційну масу нейтралізують  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , фільтрують. Фільтрат обробляють  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , випаровують і бензолсульфонат натрію сплавляють з  $\text{NaOH}$ . Отриманий натрію фенолят обробляють  $\text{H}_2\text{SO}_4$ :

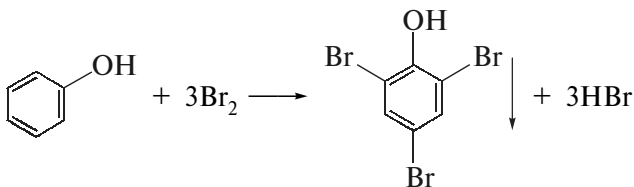


Фенол очищують перегонкою, відбираючи фракцію, яка кипить при температурі 178—182 °С.

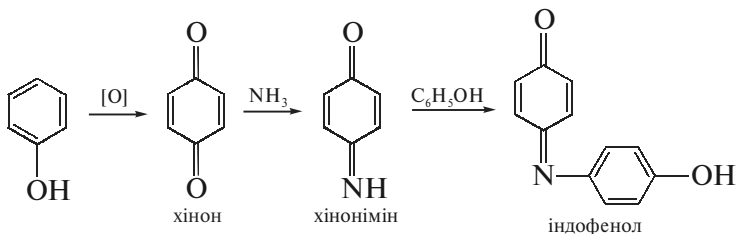
**Тотожність.** 1. Розчин фенолу (1:100) дає з нейтральним розчином  $\text{FeCl}_3$  синьо-фіолетове забарвлення (реакція на фенольний гідроксил). Додавання 1 краплі лугу або кислоти знищує забарвлення. Це випробування може служити розпізнавальною реакцією між розчинами фенолу і саліцилової кислоти:



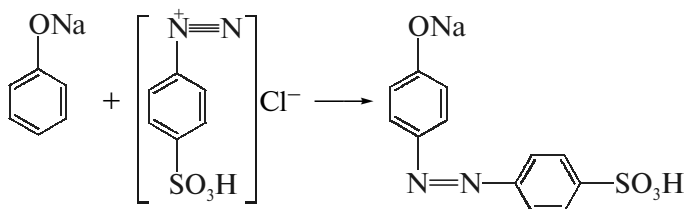
2. З бромною водою утворює білий осад трибромфенолу (реакція на бензольне ядро):



3. Індифенолова реакція. Фенол розчиняють у розчині амоніаку і додають розчин натрію гіпохлориту — з'являється блакитне забарвлення, що згодом стає більш інтенсивним:

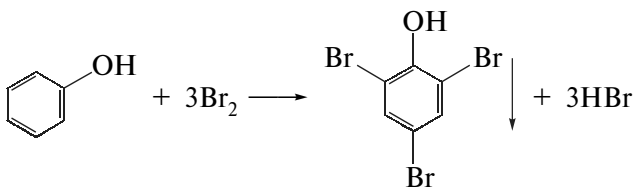
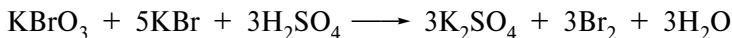


4. Реакція азосполучення. Лужний розчин фенолу утворює із солями діазонію забарвлені у вишнево-червоний або оранжево-червоний колір азобарвники:

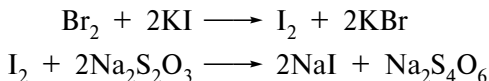


Азосполучення протікає, в основному, у *para*-положення до фенольного гідроксилу, якщо ж це положення зайняте, то відбувається *ortho*-заміщення.

**Кількісне визначення.** Броматометрія, зворотне титрування. У склянку з притертою пробкою до наважки додають надлишок титрованого розчину  $\text{KBrO}_3$ ,  $\text{KBr}$ , підкислюють  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , перемішують і залишають на 10—15 хвилин:



Надлишок  $\text{KBrO}_3$  визначають йодометрично, індикатор — крохмаль, додають у кінці титрування,  $E = 1/6M. м.$ :

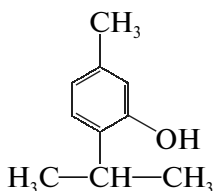


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Антисептик. Чистий фенол викликає опіки. 3—5 %-вий розчин фенолу в гліцерині, 2 % мазь фенолу, «Ферезол» (суміш крезолу і фенолу) застосовують для видалення бородавок, папілом.

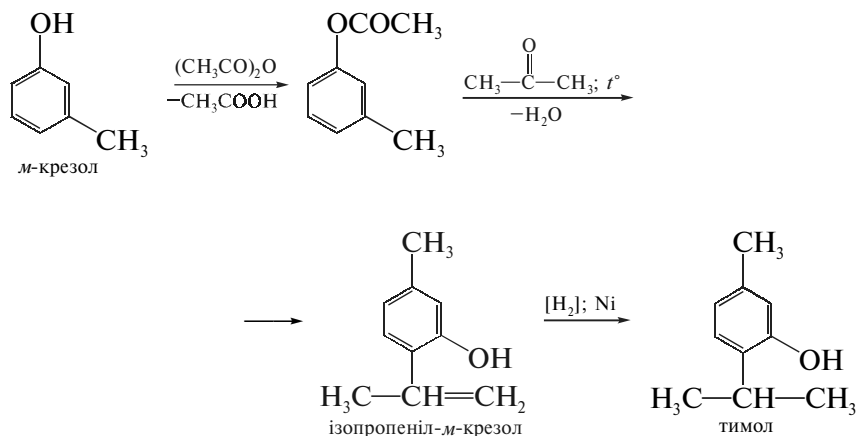
### Тимол (Thymolum)



2-Ізопропіл-5-метилфенол

**Властивості.** Великі безбарвні кристали або кристалічний порошок з характерним запахом, пряно-пекучий на смак. Дуже малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, ефірі, оліях. Фенольний гідроксил забезпечує лікарській речовині легку розчинність у лугах.

**Здобування.** Синтетичним шляхом з *m*-крезолу:



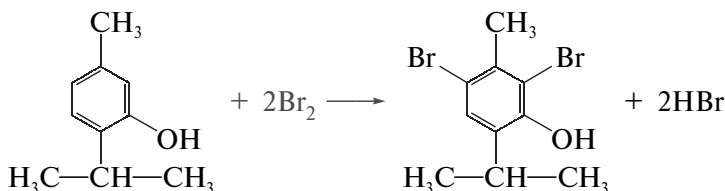
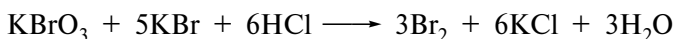
**Тотожність.** Дає всі реакції, характерні для фенолів (крім з  $\text{FeCl}_3$ ), а також специфічні:

а) при розчиненні тимолу в льодяній  $\text{CH}_3\text{COOH}$  і додаванні рівних кількостей концентрованих  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і  $\text{HNO}_3$  спостерігається синьо-зелене забарвлення у відбитому світлі і темно-червоне у світлі, що проходить крізь розчин;

б) при тривалому нагріванні тимолу з розчином  $\text{NaOH}$  безбарвний розчин набуває жовто-рожевого забарвлення, яке при збовтуванні з хлороформом переходить у червоно-фіолетове.

**Кількісне визначення.** Броматометрія, пряме титрування, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = 1/4M$ . м.

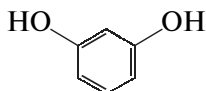
Наважку тимолу розчиняють у розчині  $\text{NaOH}$ , додають  $\text{KBr}$ , надлишок  $\text{HCl}$  і титрують  $0,1M$  розчином  $\text{KBrO}_3$  до зникнення рожевого забарвлення:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Антисептичний, антигельмінтний засіб. Входить до складу «Тимоліциду», «Олігосепту».

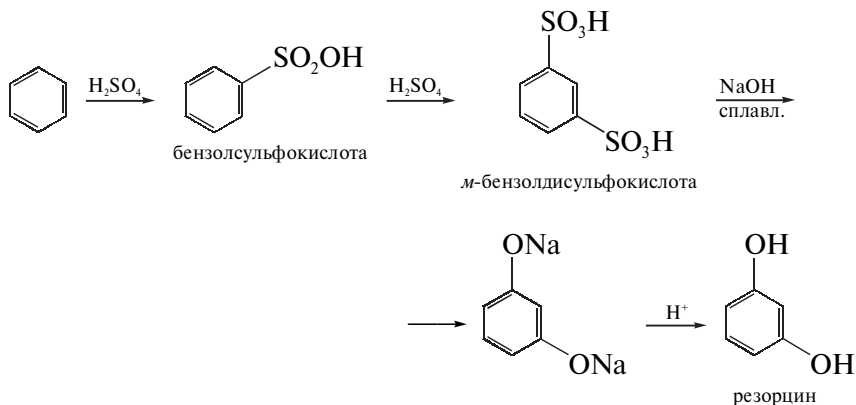
### Резорцин (Resorcinum)



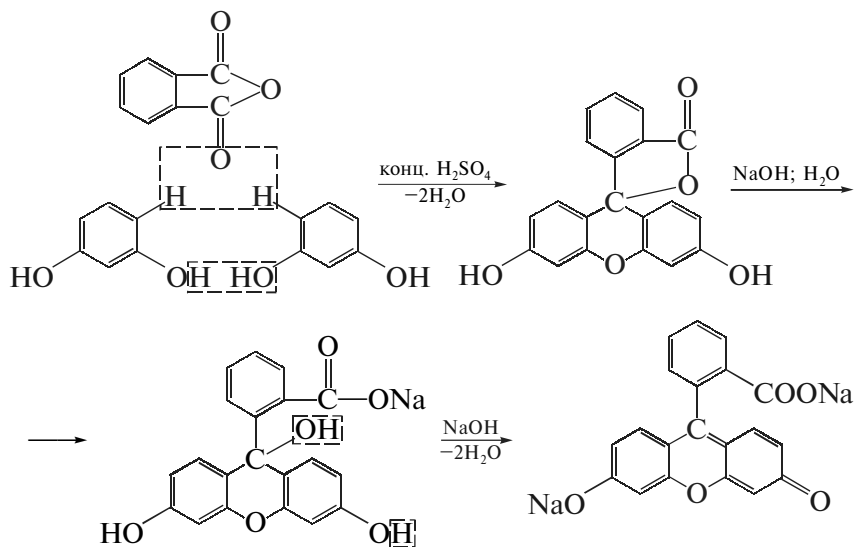
m-Діоксibenзол

**Властивості.** Білий, іноді зі слабким жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким характерним запахом, солодкуватий на смак. Під впливом світла і повітря поступово забарвлюється в рожевий колір. На відміну від інших фенолів резорцин дуже легко розчиняється у воді, спирті, легкорозчинний в ефірі, розчинний у жирах і гліцерині, малорозчинний у хлороформі. При нагріванні сублимується.

**Здобування.** Аналогічно фенолу — сульфуванням і подальшим сплавленням з натрію гідроксидом:



**Тотожність.** Дає всі характерні реакції фенолів. Специфічною реакцією є сплавлення його з фталевим ангідридом у присутності концентрованої  $H_2SO_4$  з утворенням флуоресцеїну, який у лужному середовищі забарвлює розчин у жовто-червоний колір з зеленою флуоресценцією:



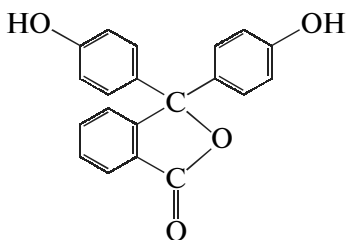
**Специфічні домішки.** Визначають домішки пірокатехіну і фенолу.

**Кількісне визначення.** Броматометрія, зворотне титрування,  $E = 1/6M. м.$  (див. фенол).

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

**Застосування.** Антисептичний засіб. Використовують головним чином зовнішньо при шкірних захворюваннях у вигляді мазей 5, 10, 20 % або 2,5 %-вих водно-спиртових розчинів.

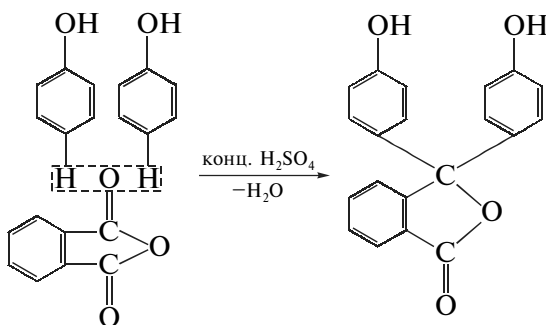
## Фенолфталеїн (Phenolphthaleinum)



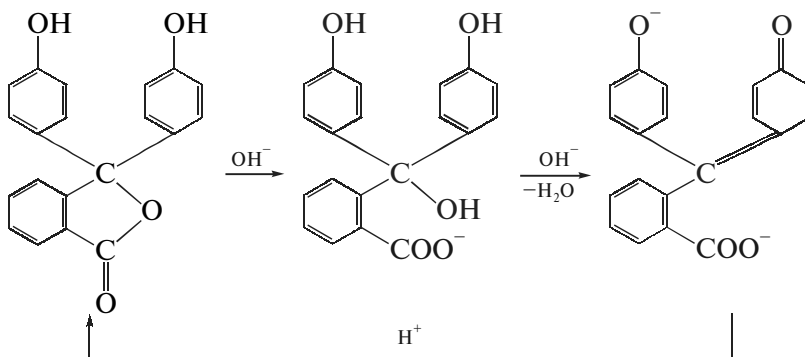
$\alpha, \alpha$ -Ди-(4-оксифеніл)-фталід

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий дрібнокристалічний порошок, без запаху і смаку. Дуже малорозчинний у воді та ефірі, розчинний у спирті.

**Здобування.** Шляхом нагрівання фенолу і фталевого ангідриду в присутності водовіднімаючих засобів:

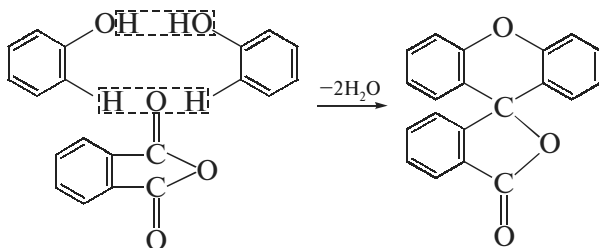


**Тотожність.** У лужному середовищі розчин фенолфталеїну забарвлюється в малиновий колір, оскільки відбувається розрив лактонного кільця й утворюється хіноїдна структура:



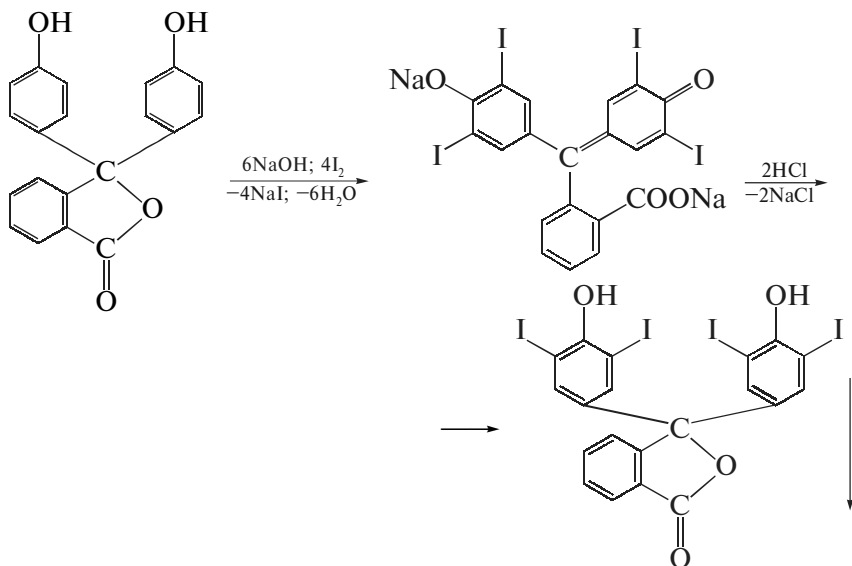
Інтервал переходу забарвлення фенолфталеїну від безбарвного до червоно-фіолетового знаходиться в межах рН = 8,2—10,0. У сильнолужному середовищі (рН > 12,0) відбувається знебарвлення розчинів фенолфталеїну внаслідок утворення триосновного аніона бензоїдної структури.

**Специфічна домішка.** Неприпустима домішка флюорану утворюється за рахунок побічної конденсації (в процесі синтезу лікарської речовини):



Утворення каламутного розчину при розчиненні фенолфталеїну в лугах указує на наявність домішки флюорану.

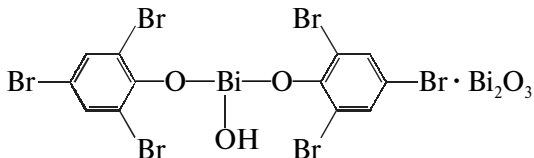
**Кількісне визначення.** Гравіметрія. До лужного розчину лікарської речовини додають розчин  $\text{I}_2$ , у результаті чого відбувається йодування фенолфталеїну й утворюється сіль тетраїодфенолфталеїну. Отриманий розчин підкислюють  $\text{HCl}$ , осад тетраїодфенолфталеїну відфільтровують, промивають, сушать і зважують:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Застосовують як проносний засіб при хронічних запорах, входить до складу таблеток «Пурген». Індикатор в алкаліметрії.

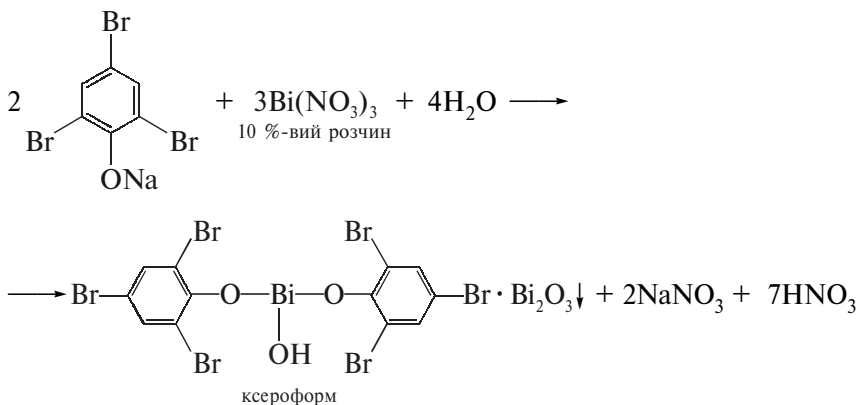
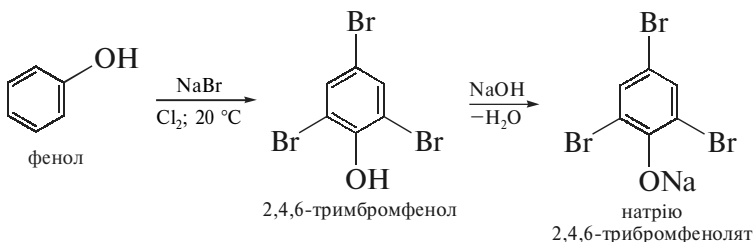
### Ксероформ (Xeroformium)



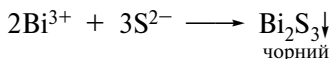
Бісмуту трибромфенолят основний з бісмуту оксидом

**Властивості.** Дрібний жовтий порошок зі слабким своєрідним запахом. Практично нерозчинний у воді, спирті, ефірі і хлороформі. Розкладається при взаємодії з сильними кислотами та лугами.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Bi}^{3+}$ :



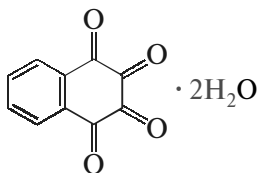
2. Речовину збовтують з розчином натрію гідроксиду, фільтрують і фільтрат підкислюють хлороводною кислотою — випадає білий осад трибромфенолу, для якого визначають температуру плавлення.

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія після мінералізації лікарського засобу з сумішшю  $\text{HNO}_3$  і  $\text{HClO}_4$ , індикатор — пірокатехіновий фіолетовий або ксиленовий оранжевий,  $E = 1/2M. м. \text{Vi}_2\text{O}_3$ .

**Зберігання.** У тарі, що вберігає 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, іноді з кремовим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді. Водні розчини не стійкі, в лужному середовищі швидко темніють.

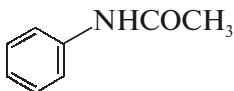
**Тотожність.** При нагріванні оксоліну з 30 %-вим розчином натрію гідроксиду з'являється синє забарвлення.

**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 в медичній практиці не застосовується.

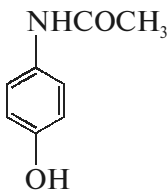
Як жарознижувальний засіб використовувався ацетанлід (антифебрин). Він менш токсичний, але при тривалому застосуванні також спричиняє отруєння.



ацетанлід

Установлено, 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».

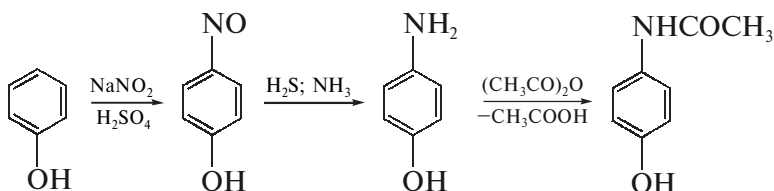
### Парацетамол (Paracetamolum) Paracetamol\*



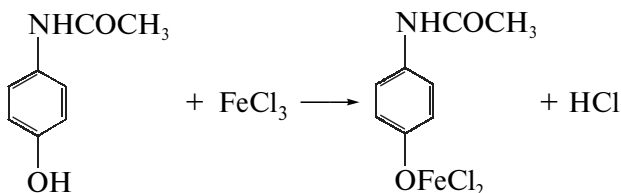
*n*-Ацетамінофенол

**Властивості.** Білий або з кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху. Важкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

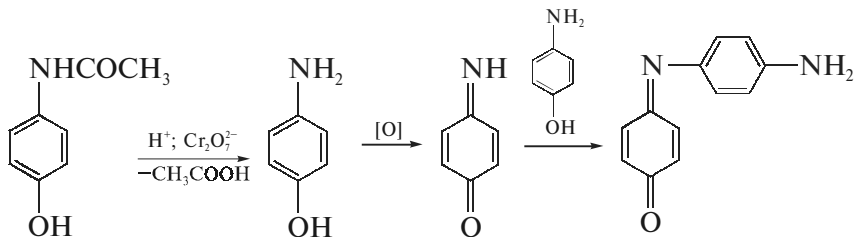
**Здобування.** Фенол нітрують натрію нітритом у кислому середовищі. Утворений *n*-нітрозифенол відновлюють сірководнем в амоніачному середовищі до *n*-амінофенолу, який ацетилюють:



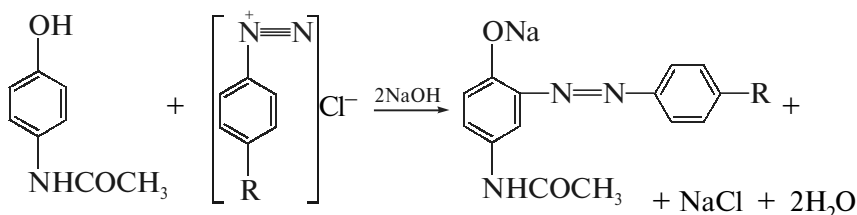
**Тотожність.** 1. Реакція з  $\text{FeCl}_3$  — утворюється синьо-фіолетове забарвлення:



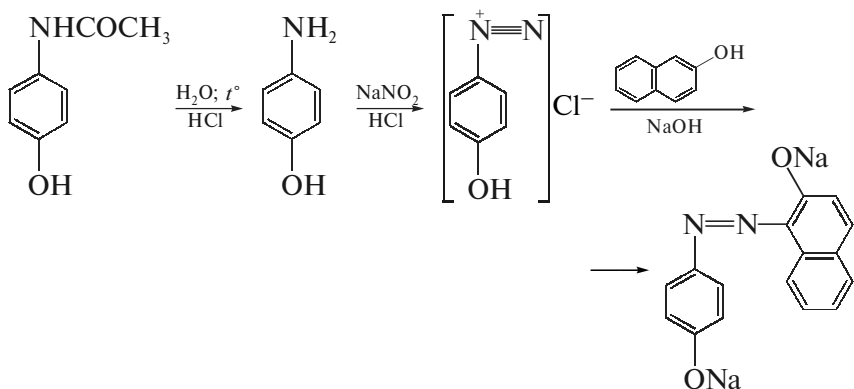
2. При нагріванні з  $K_2Cr_2O_7$  у присутності кислоти утворюється індофенол синьо-фіолетового кольору:



3. Наявність у молекулі фенольного гідроксилу зумовлює реакцію парацетамолу із солями діазонію — утворюється азобарвник червоного кольору:

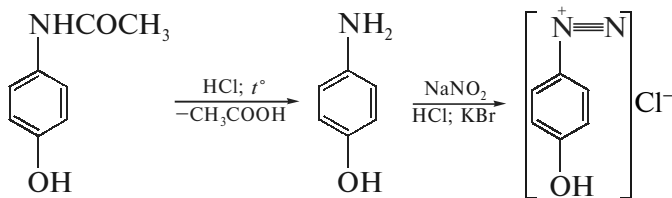


4. Після кислотного гідролізу, під час якого звільняється первинна ароматична аміногрупа, лікарська речовина дає реакцію діазотування з наступним азосполученням:

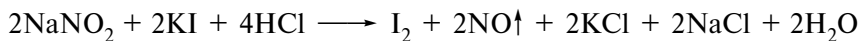


**Специфічна домішка.** Визначають домішки *p*-амінофенолу та хлорацетаніліду.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія (після гідролізу лікарської речовини), пряме титрування, індикатор — йодидкрохмальний папірець:



Точку еквівалентності визначають за посинінням йодидкромального папірця від надлишкової краплі титранту:

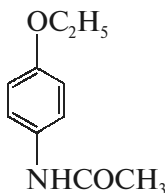


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Жарознижувальний і безпечний засіб.

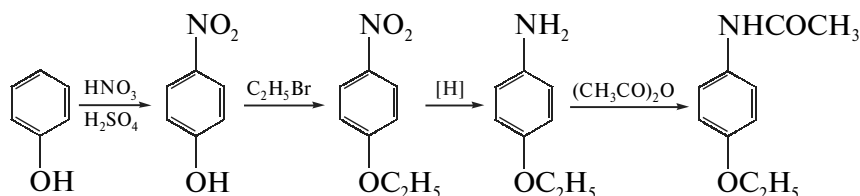
### Фенацетин (Phenacetinum) Phenacetin\*



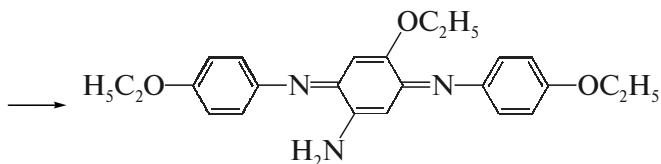
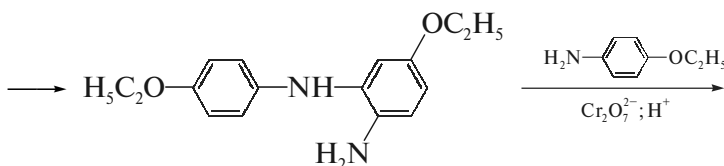
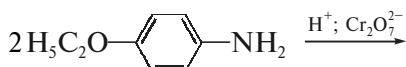
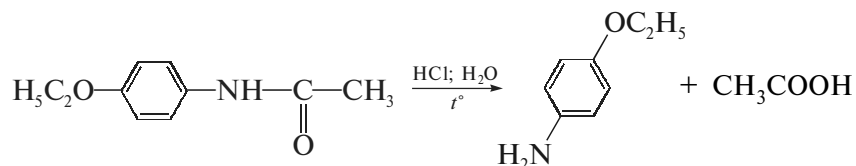
1-Етоксі-4-ацетамінобензол

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Дуже малорозчинний у воді, малорозчинний в ефірі та хлороформі, розчинний у 95 %-вому спирті.

**Здобування.** При нітруванні фенолу утворюється суміш *o*-, *n*-нітрофенолів. Для розділення суміш переганяють з водяною парою (*o*-нітрофенол леткий з водяною парою). Потім *n*-нітрофенол етилюють і відновлюють. Відновлений продукт ацетилюють:

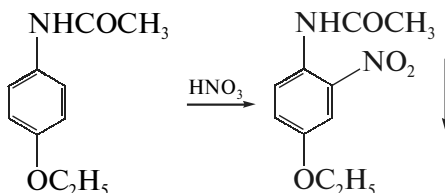


**Тотожність.** 1. Реакція з розчином калію дихромату в кислому середовищі. Фенацетин гідролізується до оцтової кислоти і *p*-фенетидину. При взаємодії з  $K_2Cr_2O_7$  відбувається окиснення фенетидину (окиснювальна тримеризація) з утворенням барвника рубіново-червоного кольору:



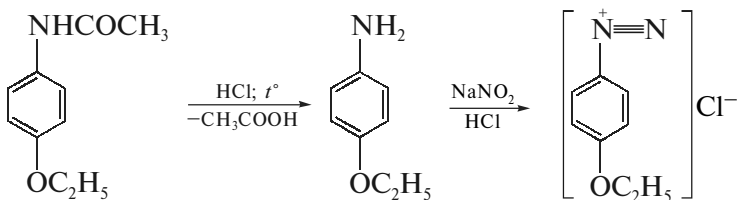
фенетидиновий барвник

2. При нагріванні речовини з розведеною  $\text{HNO}_3$  утворюється жовтий розчин, а потім випадає жовтий осад 3-нітро-4-ацетамінофенетолу:



**Специфічні домішки.** Визначають домішки *n*-хлорацетаніліду, *n*-фенетидину, ацетаніліду.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, пряме титрування, індикатор — тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім,  $E = M. m.$ :

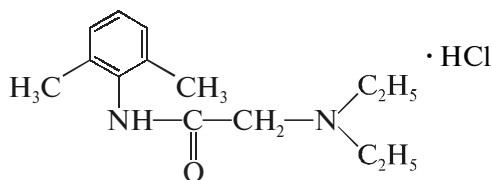


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** Список Б. У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Жарознижувальний і болезаспокійливий засіб. Може викликати анемію, продукт окиснення імінохінон — переводить гемоглобін у метгемоглобін. Входить до складу таблеток «Аскофен», «Новоцефальгін», «Асфен», «Седалгін».

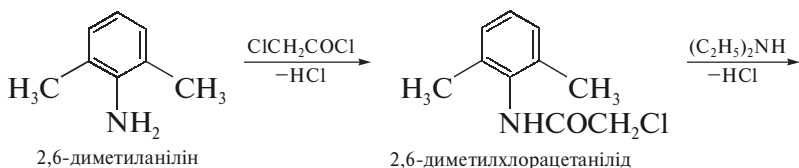
**Ксикаїн (Xucainum)  
Лідокаїн (Lidocainum)**

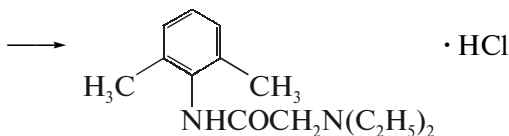


Діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок гіркокого смаку. Легкорозчинний у воді, спирті і хлороформі, нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** 2,6-Диметиланілін ацетилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор — натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'ятять у бензолі з діетиламіном:





**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. При нагріванні лікарського засобу з розчинами лугів або кислот утворюється 2,6-диметиланілін, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу (див. парацетамол).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. m.$

2. Аргентометрія,  $E = M. m.$

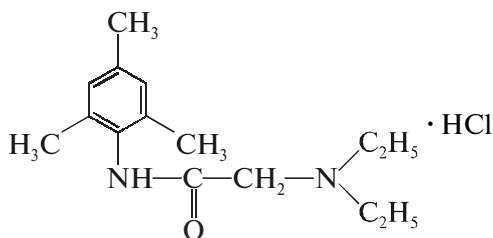
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу,  $E = M. m.$

4. Нітритометрія після кислотного гідролізу,  $E = M. m.$

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Місцевий анестетик. На відміну від новокаїну, не є антагоністом сульфаніламідних лікарських засобів. Має антиаритмічну дію. Входить до складу мазі «Ауробін», яку застосовують при геморої.

### Тримекаїн (Trimecainum) Trimecaine hydrochloride\*

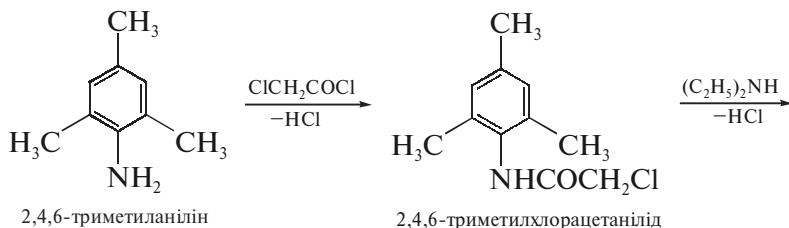


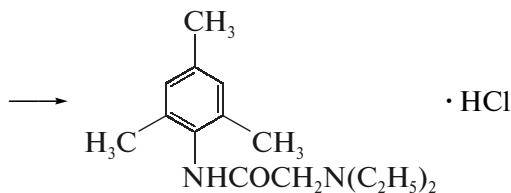
Діетиламіно-2,4,6-триметилацетанілідіу гідрохлорид

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок.

Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті та хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

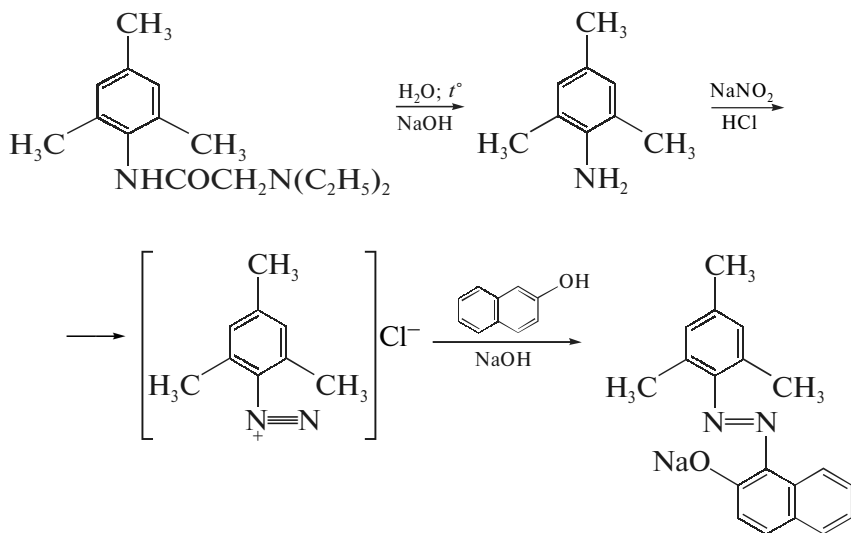
**Здобування.** Аналогічно ксикаїну:





**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. При гідролізі лікарської речовини (кислотному або лужному) утворюється мезидин, який дає реакцію на ароматичну  $\text{NH}_2$ -групу:



**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. м.$

2. Аргентометрія,  $E = M. м.$

3. Алкаліметрія в присутності хлороформу за пов'язаною хлорводневою кислотою,  $E = M. м.$

4. Нітритометрія після кислотного гідролізу лікарської речовини,  $E = M. м.$

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Місцевий анестетик. За силою та тривалістю дії перевершує новокаїн.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ АРОМАТИЧНИХ КИСЛОТ

Ароматичні кислоти — ароматичні вуглеводні, у яких один або декілька атомів гідрогену в циклі замінено на карбоксильну групу.

При введенні карбоксильної групи в ароматичний вуглеводень знижується токсичність сполуки, але одночасно з'являється припікаюча дія.

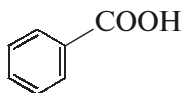
Ароматичні кислоти, зокрема бензойна, трохи сильніші порівняно з оцтовою, що пояснюється ефектом супряження карбоксильної групи з фенільним радикалом.

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 бензойна кислота та її натрієва сіль — натрію бензоат.

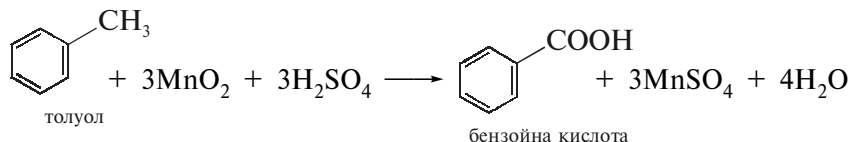
#### Кислота бензойна (*Acidum benzoicum*)



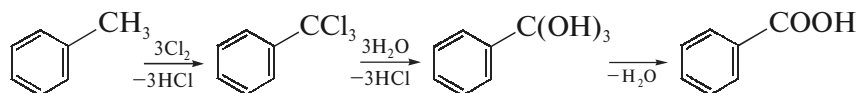
**Властивості.** Безбарвні голчаті кристали або білий дрібнокристалічний порошок. При нагріванні сублимується. Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у спирті, хлороформі, ефірі. Розчинний у жирних оліях.

**Здобування.** Бензойна кислота вперше відкрита в бензойній (росноладанній) смолі *Resina Benzoe* в 1608 році. Однак практично її отримують синтетично декількома способами:

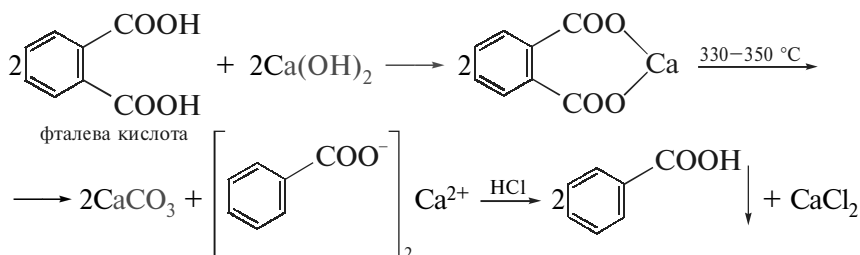
1. Окисненням толуолу:



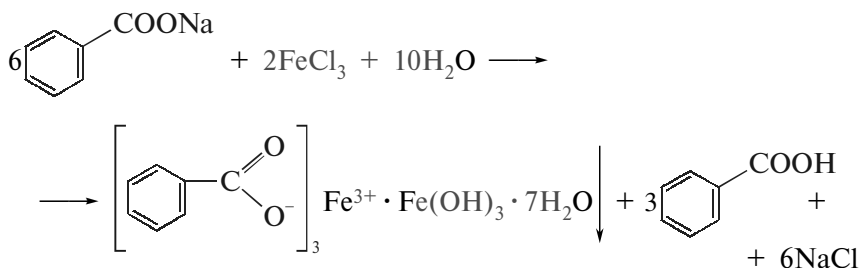
2. Хлоруванням толуолу з подальшим гідролізом бензотрихлориду:



### 3. Декарбоксилюванням фталевої кислоти:

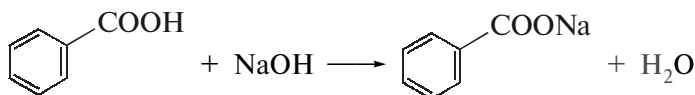


**Тотожність.** 1. Характерна реакція з феруму (III) хлоридом. Бензойну кислоту розчиняють у розчині NaOH (реакція розчину повинна бути нейтральною). При додаванні розчину феруму (III) хлориду випадає рожево-жовтий осад основного феруму (III) бензоату:



2. Реакція з аргентуму нітратом — утворюється білий осад.

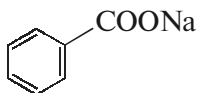
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія в нейтралізованому спирті, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. м.$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

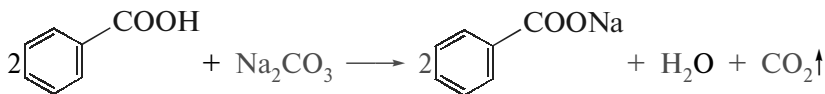
**Застосування.** Зовнішньо як протимікробний і фунгіцидний засіб.

### Натрію бензоат (Natrii benzoas, Natrium benzoicum)



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з дуже слабким запахом, солодкувато-солоного смаку. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

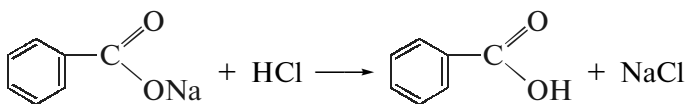
**Здобування.** Розчиненням бензойної кислоти в розчині соди:



**Тотожність.** 1. Іони  $\text{Na}^+$  визначають за забарвленням безбарвного полум'я в жовтий колір.

2. Реакція з  $\text{FeCl}_3$  (див. бензойну кислоту).

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія, пряме титрування в присутності ефіру для екстракції бензойної кислоти, яка може впливати на рН розчину і змінювати забарвлення індикатору раніше точки еквівалентності, індикатор — суміш метилового оранжевого і метиленового синього,  $E = M$ . м.:

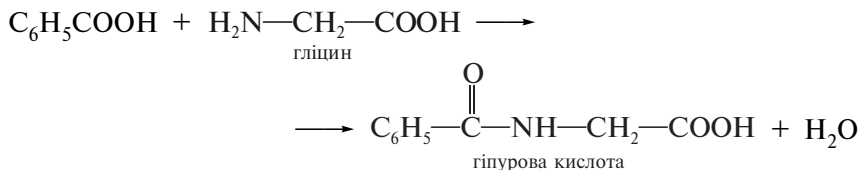


**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Перорально як відхаркувальний засіб при бронхітах та інших захворюваннях верхніх дихальних шляхів у порошках і мікстурах.

Вводять також у вену (15 %-вий розчин) при абсцесі легень, гнійному бронхіті.

Натрію бензоат застосовують також для дослідження анти-токсичної функції печінки. Суть методу в тому, що амінооцтова кислота (гліцин), що утворюється в печінці, вступає в реакцію з введеною в організм бензойною кислотою, внаслідок чого утворюється гіпурова кислота. А за кількістю гіпурової кислоти, що виділилася, судять про функціональний стан печінки.

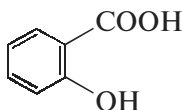


## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ САЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Саліцилова кислота широко розповсюджена в природі. Вона зустрічається в рослинах як у вільному стані, так і у вигляді метилового ефіру. В медичній практиці застосовується саліцилова кислота, її натрієва сіль, ефіри саліцилової кислоти по карбоксильній

групі (метилсаліцилат, фенілсаліцилат) і фенольному гідроксилу (ацетилсаліцилова кислота), а також амідовані похідні саліцилової кислоти, такі як саліциламід, оксафенамід.

### Кислота саліцилова (*Acidum salicylicum*)



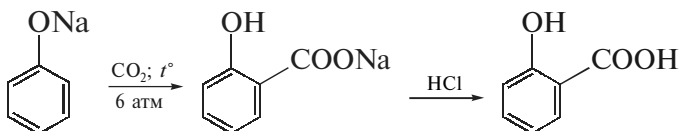
*o*-Оксибензойна кислота

**Властивості.** Білі дрібні голчаті кристали або дрібний кристалічний порошок без запаху.

Леткий з водяною парою. При обережному нагріванні сублимується.

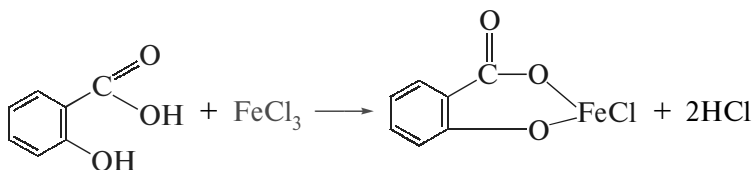
Малорозчинний у воді, розчинний у киплячій воді, легко розчинний у спирті, ефірі, важкорозчинний у хлороформі.

**Здобування.** За методом Кольбе, вдосконаленим Шмідтом. Взаємодією твердого натрію феноляту і карбону діоксиду при температурі 125 °С. Відбувається реакція електрофільного заміщення в бензольному кільці:

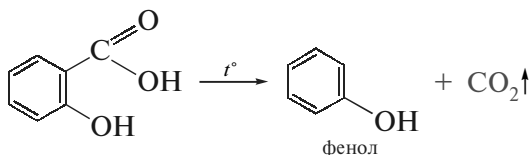


При більш високих температурах (250—300 °С) і особливо з калію феноляту утворюється *para*-ізомер.

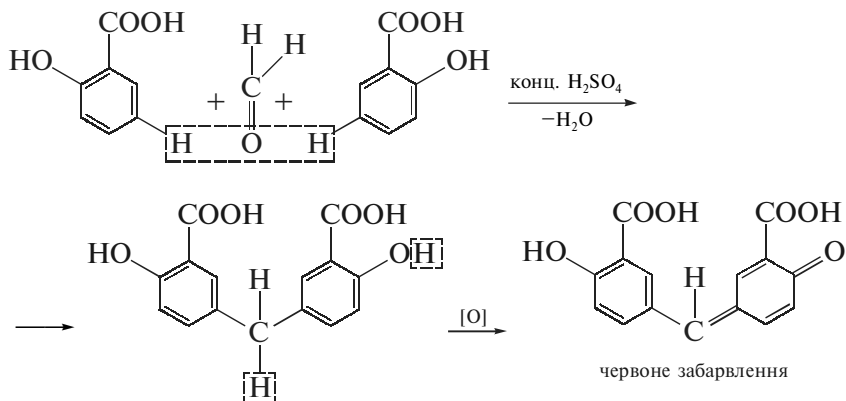
**Тотожність.** 1. Реакція з FeCl<sub>3</sub> — синьо-фіолетове забарвлення, яке зникає від додавання невеликої кількості HCl і зберігається в присутності CH<sub>3</sub>COOH:



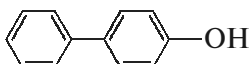
2. При нагріванні саліцилової кислоти понад 160 °С відбувається її декарбоксілювання з утворенням фенолу (запах). Аби запобігти сублимації, реакцію проводять у присутності солей органічних кислот (натрію цитрату):



3. Реакція утворення ауринового барвника з розчином формальдегіду в присутності концентрованої сульфатної кислоти (реактив Маркі):

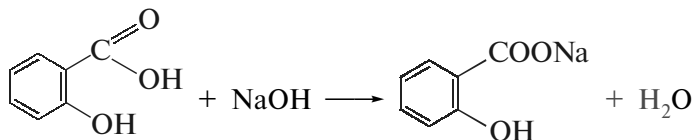


**Специфічна домішка.** Під час синтезу саліцилової кислоти можуть утворюватися невеликі кількості оксидифенілу:

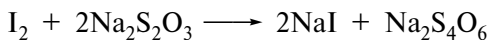
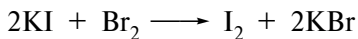
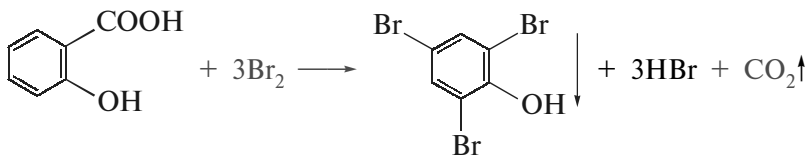
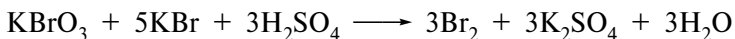


Лікарську речовину розчиняють у розчині натрію карбонату, в якому оксидифеніл не розчиняється, його екстрагують ефіром, ефірний шар відділяють, випаровують, залишок зважують.

**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія, пряме титрування, оскільки лікарський засіб малорозчинний у воді. Як розчинник використовують спирт, заздалегідь нейтралізований за фенолфталеїном, титрують розчином NaOH з тим же індикатором,  $E = M. м.$ :



2. Броматометрія, зворотнє титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/6M. м.$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

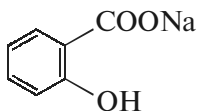
**Застосування.** Зовнішньо як антисептичний, відволікаючий, подразнювальний і кератолітичний засіб.

*Лікарські форми.*

**К а м ф о ц и н** — лінімент, до складу якого входить саліцилова кислота, застосовується при ревматизмі, артритях.

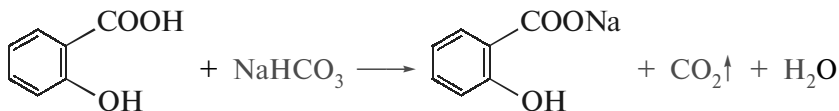
**Г а л ь м а н і н** — присипка при пітливісті ніг. Саліцилова кислота входить також до складу мозольних пластирів.

### Натрію саліцилат (*Natrii salicylas, Natrium salicylicum*)



**Властивості.** Білий кристалічний порошок або білі лусочки, без запаху, солодкувато-солоного смаку. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у гліцерині, розчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Взаємодією саліцилової кислоти з натрію гідрокарбонатом або еквівалентною кількістю натрію гідроксиду:



**Тотожність.** 1. Іони  $\text{Na}^+$  визначають за забарвленням безбарвного полум'я в жовтий колір.

2. Реакція з  $\text{FeCl}_3$  (див. саліцилову кислоту).

3. При додаванні до розчину натрію саліцилату нітратної кислоти утворюється білий осад саліцилової кислоти, який має характерну температуру плавлення.

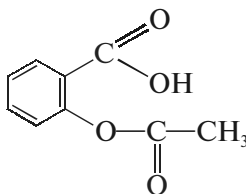
**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія (див. натрію бензоат),  
 $E = M. m.$

2. Броматометрія, аналогічно саліциловій кислоті.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла, у сухому місці.

**Застосування.** Аналгетичний, жарознижувальний та протизапальний засіб.

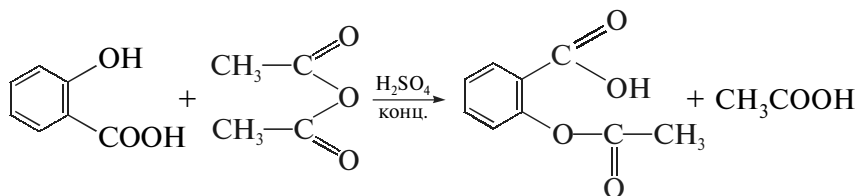
**Кислота ацетилсаліцилова (Acidum acetylsalicylicum)  
Аспірин (Aspyrinum)**



Саліциловий ефір оцтової кислоти

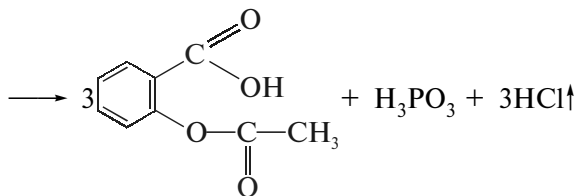
**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом, слабокислого смаку. Лікарський засіб стійкий у сухому повітрі, у вологому поступово гідролізується з утворенням оцтової і саліцилової кислот. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, розчинний у хлороформі, ефірі, розчинах їдких лугів та карбонатів лужних металів.

**Здобування.** 1. Ацетилюванням саліцилової кислоти оцтовим ангідридом:

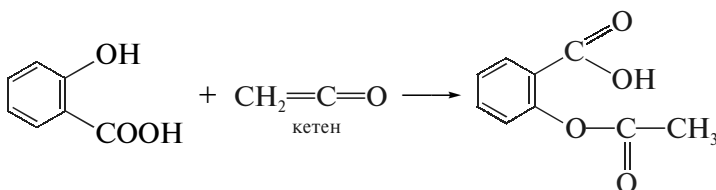


2. Ацетилюванням саліцилової кислоти оцтовою кислотою у присутності фосфору трихлориду:

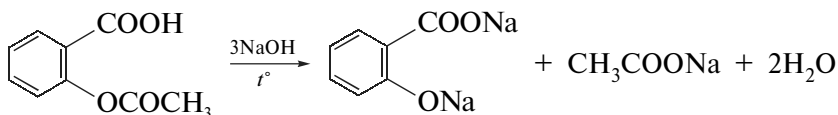




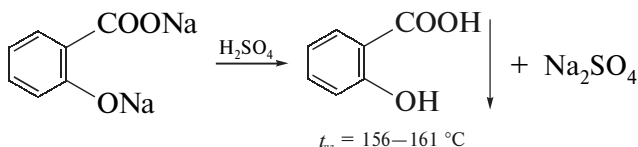
3. Взаємодією саліцилової кислоти з кетеном:



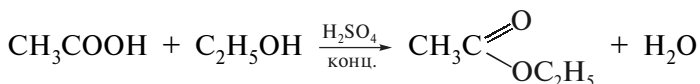
**Тотожність.** 1. Лікарський засіб піддають лужному гідролізу:



Потім підкислюють розведеною сульфатною кислотою — спостерігається утворення білого кристалічного осаду саліцилової кислоти:



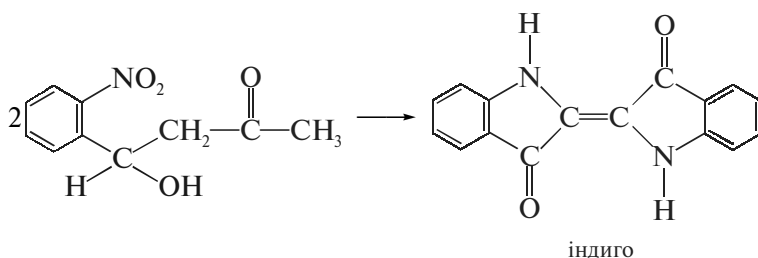
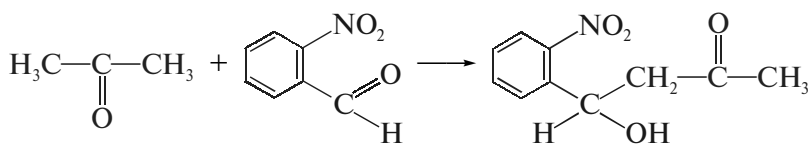
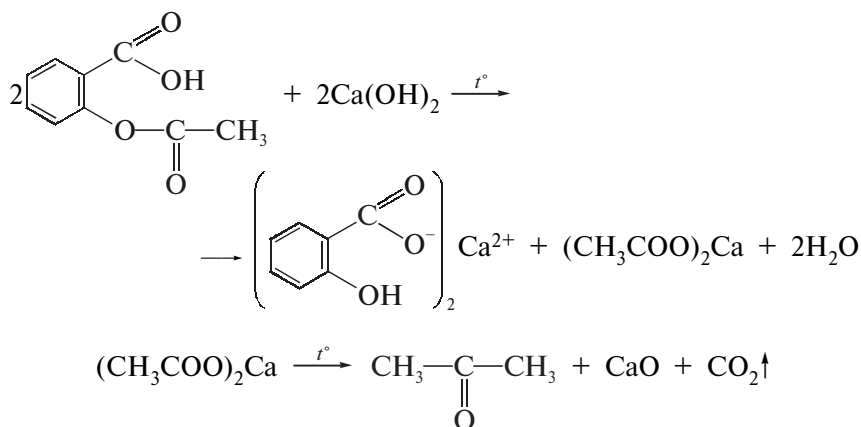
Реакційну суміш фільтрують, до фільтрату додають спирт і концентровану сульфатну кислоту: утворюється оцтово-етиловий ефір, який має характерний запах:



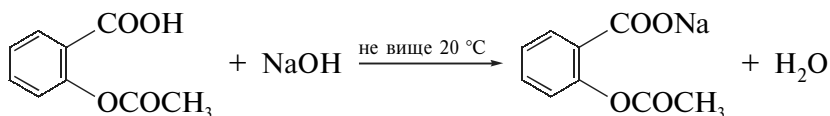
Саліцилову кислоту, що міститься в осаді, ідентифікують за допомогою феруму (III) хлориду за утворенням фіолетового забарвлення.

2. Кислотний гідроліз. При додаванні концентрованої сульфатної кислоти з'являється запах оцтової кислоти. Якщо потім додати до суміші розчин формальдегіду, виникає рожеве забарвлення (саліцилова кислота).

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 HCl — блакитний колір:



**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія, пряме титрування, в нейтралізованому за фенолфталеїном спирті,  $E = M. м.$ :



При температурі вище 20 °С лікарська речовина може частково гідролізуватися.

2. Кислотно-основне, зворотне титрування після лужного гідролізу, індикатор — фенолфталеїн (титрують до знебарвлення),  $E = 1/2M. м.$

Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Броматометрія після гідролізу (див. саліцилову кислоту).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

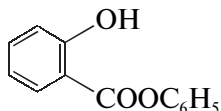
**Застосування.** Протиревматичний, протизапальний, жарознижувальний, безпечний засіб, а також для попередження утворення тромбів, при тромбозі судин сітківки, порушенні мозкового кровообігу, для попередження ускладнень і зменшення приступів стенокардії при ішемічній хворобі серця.

**Протипоказання.** Виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки, при порушеннях зсідання крові, в перші три місяці вагітності.

**Лікарські форми.** Аскофен, новоцефальгін, цитрамон, седальгін, асфен.

## Фенілсаліцилат (Phenylsalicylas, Phenylum salicylicum)

### Салол (Salolum)

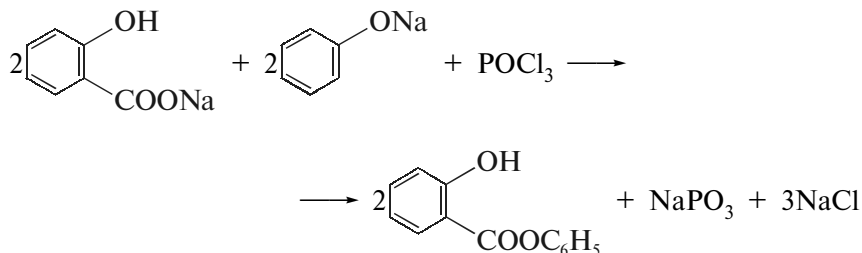


### Феніловий ефір саліцилової кислоти

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 складних ефірів. Проходячи через шлунок, салол не змінюється, а в лужному середовищі кишечника гідролізується дуже повільно з утворенням фенолу, саліцилової кислоти, які не накопичуються у великих кількостях, що забезпечує тривалу і м'яку антисептичну дію на кишкову флору. Це положення стосується аспірину та інших лікарських засобів аналогічної будови.

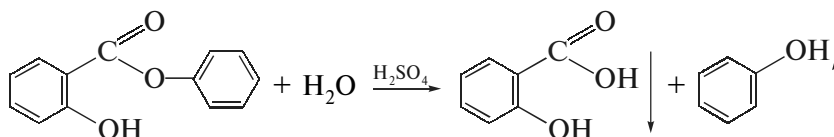
**Властивості.** Білий кристалічний порошок або дрібні безбарвні кристали зі слабким запахом. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті і розчинах їдких лугів, легкокорозійний у хлороформі, дуже легкокорозійний в ефірі.

**Здобування.** На суміш натрію феноляту з натрію саліцилатом діють хлоридом фосфору:



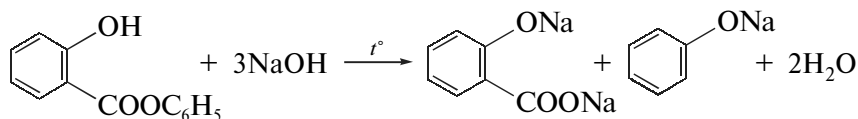
**Тотожність.** 1. Фенілсаліцилат не змочується водою і тому не реагує з  $\text{FeCl}_3$  у водному середовищі, але його спиртовий розчин дає фіолетове забарвлення з розчином феруму (III) хлориду.

2. При додаванні до фенілсаліцилату концентрованої сульфатної кислоти і води відбувається гідроліз лікарського засобу і відчувається запах фенолу:

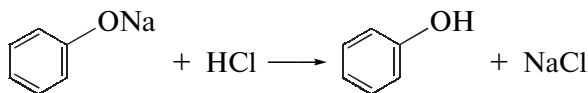
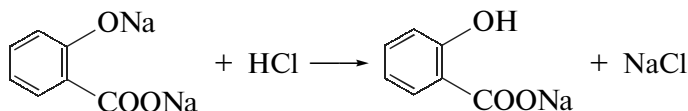
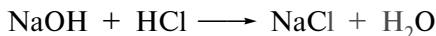


Якщо до реакційної суміші додати формалін, з'являється рожеве забарвлення (див. саліцилову кислоту).

**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія, зворотне титрування після лужного гідролізу:



Надлишок натрію гідроксиду й утворені феноляти титрують розчином хлорводневої кислоти 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 фенолсаліцилату витрачається 1 г/моль натрію гідроксиду, отже,  $E = M. м.$

Паралельно проводять контрольний дослід.

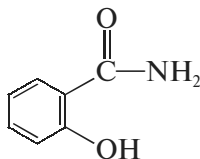
2. Броматометрія після гідролізу,  $E = 1/12 M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Застосовують при захворюваннях кишечника (коліті, ентероколітах), а також циститах, пієлітах, пієлонефритах.

*Лікарські форми.* «Бесалол», «Уробесал», «Тансал».

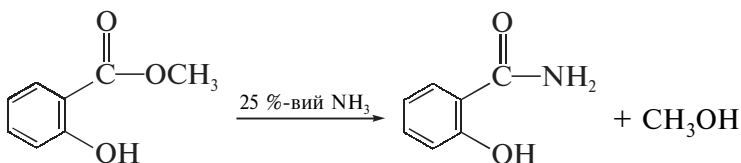
### Саліциламід (Salicylamidum) Salicylamide\*



Амід саліцилової кислоти

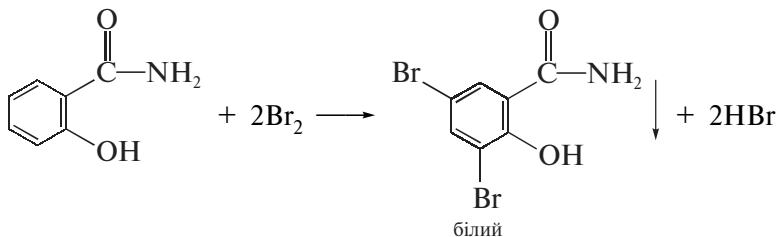
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. При нагріванні сублимується. Дуже малорозчинний у воді, малорозчинний у хлороформі, розчинний у 95 %-вому спирті, ефірі.

**Здобування.** Взаємодією метилсаліцилату з концентрованим розчином амоніаку:

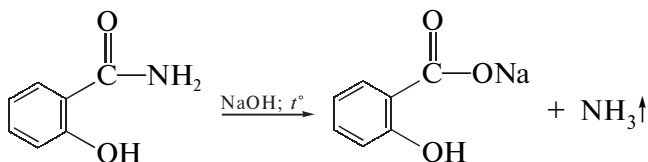


**Тотожність.** 1. Реакція на фенольний гідроксил з  $FeCl_3$  — утворюється червоно-фіолетове забарвлення.

2. Утворення дибромпохідного:

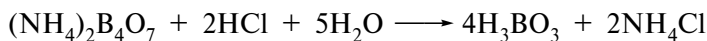
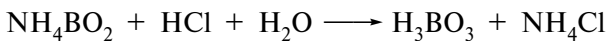
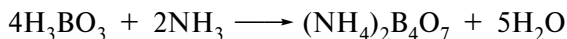
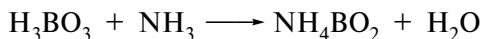


3. Амідну групу визначають за виділенням  $\text{NH}_3$  в результаті лужного гідролізу при кип'ятінні з 30 %-вим розчином натрію гідроксиду:



**Кількісне визначення.** Модифікований метод К'ельдаля,  $E = M.m.$

Лікарську речовину гідролізують лугом. Амоніак, який виділився, відганяють у приймач з  $\text{H}_3\text{BO}_3$  і суміш мета- та тетраборатів амонію відтитрують розчином хлороводневої кислоти.



Паралельно проводять контрольний дослід.

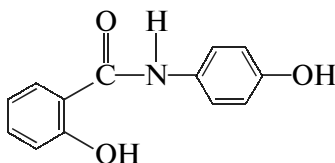
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Болезаспокійливий, жарознижувальний засіб. Для зменшення побічних явищ лікарський засіб приймають після їжі, запиваючи великою кількістю води.

Входить до складу свічок «Цефекон».

### Оксафенамід (Oxaphenamidum)

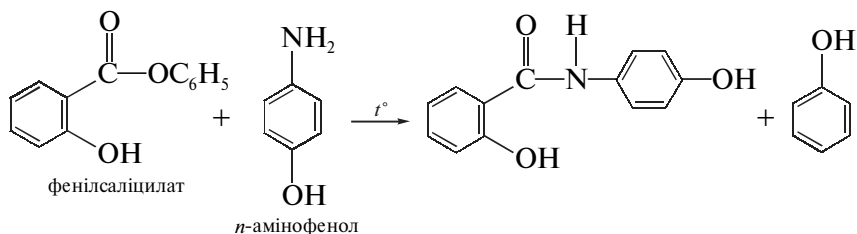
Osalmid\*



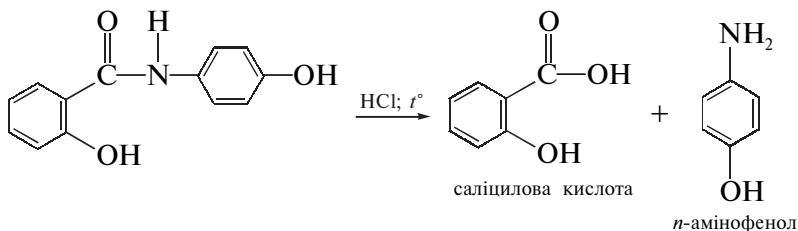
*n*-Оксифенілсаліциламід

**Властивості.** Білий, іноді з лілово-сірим відтінком порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, легкорозчинний у 95 %-вому спирті і розчинах лугів, важкорозчинний в ефірі.

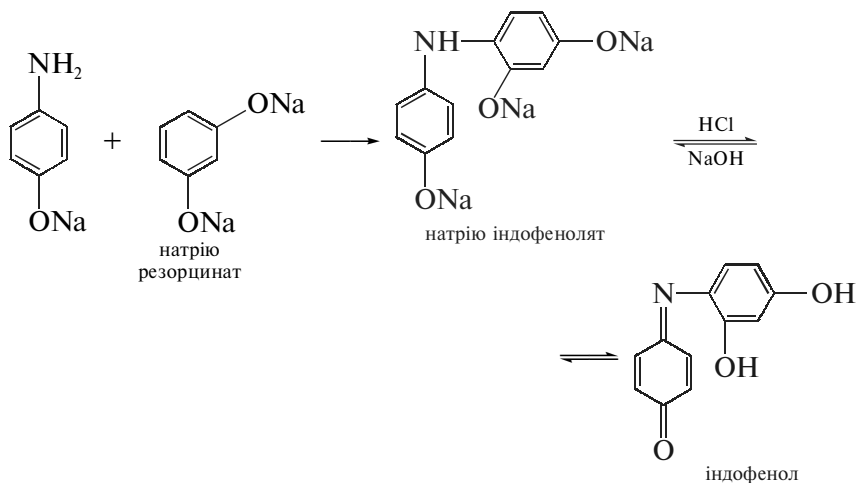
**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



**Тотожність.** 1. Для випробування на тотожність використовують реакцію кислотного гідролізу:



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.

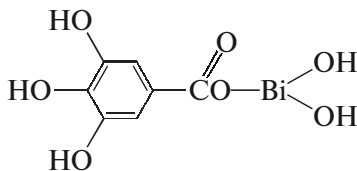
2. Спиртовий розчин оксафенаміду забарвлюється в червоно-фіолетовий колір від додавання розчину  $\text{FeCl}_3$ .

**Кількісне визначення.** Метод К'ельдаля,  $E = M. m$  (див. амінокислоти аліфатичного ряду).

**Зберігання.** У добре 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)

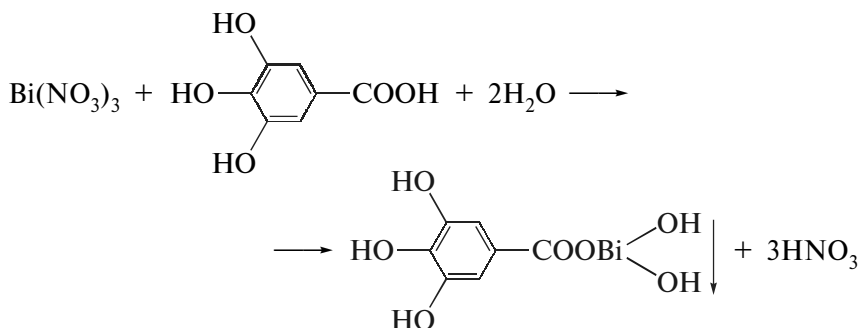


Бісмуту галат основний  
Бісмуту дигідрокси-3,4,5-тригідроксибензоат

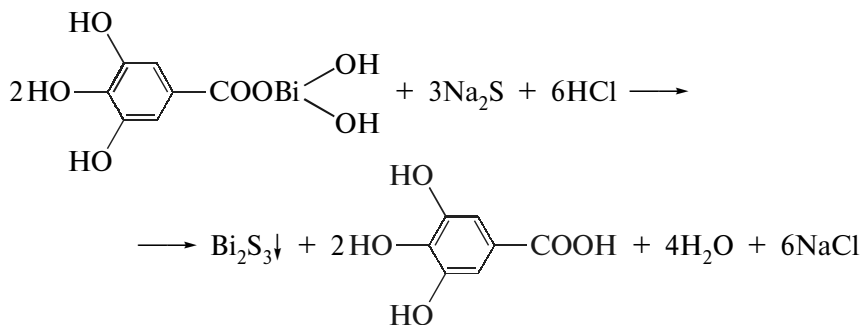
**Властивості.** Аморфний порошок жовтого кольору, без запаху і смаку.

Практично нерозчинний у воді, 95 %-вому спирті та ефірі, розчинний при нагріванні в мінеральних кислотах з розкладанням, легкорозчинний у розчині натрію гідроксиду, утворюючи жовтий розчин, що швидко червоніє на повітрі.

**Здобування.** Бісмуту нітрат розчиняють в оцтовій кислоті і розбавляють водою. Розчин нагрівають до 30—40 °С і додають гарячий розчин галової кислоти:



**Тотожність.** 1. З розчином  $\text{Na}_2\text{S}$  в кислому середовищі з'являється коричнево-чорне забарвлення:



2. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат кип'ять до видалення запаху  $\text{H}_2\text{S}$  і додають розчин  $\text{FeCl}_3$  — утворюється чорно-синє забарвлення (галова кислота).

**Кількісне визначення.** Комплексонометрія після мінералізації лікарського засобу з сумішшю  $\text{HNO}_3$  і  $\text{HClO}_4$ , індикатор — пірокатехіновий фіолетовий або ксиленоловий оранжевий,  $E = 1/2M. м. \text{Bi}_2\text{O}_3$ .

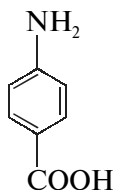
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Зовнішньо як антисептичний, в'яжучий і підсушуючий засіб при запальних захворюваннях шкіри і слизових оболонок (виразки, екземи, дерматити) в присипках, мазях, свічках.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ АРОМАТИЧНИХ АМІНОКИСЛОТ

### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ *n*-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

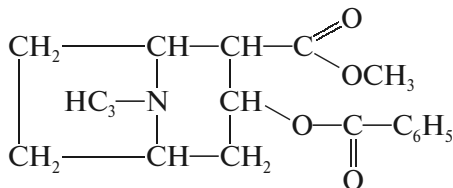
Подібно до жирних амінокислот ароматичні амінокислоти мають амфотерний характер, кислі властивості переважають. *n*-Амінобензойна кислота (вітамін  $\text{H}_1$ ) проявляє високу біологічну активність:



Вона є структурним фрагментом фолієвої кислоти, входить до складу ферментативного комплексу, необхідного для життєдіяльності організмів, зокрема, є фактором росту бактерій.

Ефіри *n*-амінобензойної кислоти мають анестезуючу дію і служать синтетичними заміниками кокаїну, який був першим анестетиком.

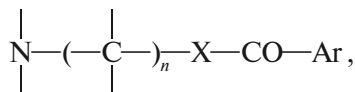
Кокаїн — це метиловий ефір бензоїлекгоніну:



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 та продуктів його розпаду виявило, що анестезуюча дія зумовлена наявністю в складі молекул залишку бензойної кислоти, пов'язаної ефірним зв'язком з нітрогеновмісною основною групою.

У загальному вигляді угруповання, що визначає анестезуючі властивості (або так зване анестезіофорне угруповання), можна записати так:

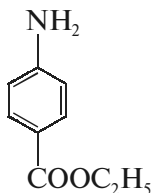


де X = O, S, NH.

Це угруповання є в структурі кокаїну, воно міститься і в синтетичних заміниках кокаїну (новокаїн, дикаїн та ін.).

### Анестезин (Anaesthesinum)

#### Benzocaine\*

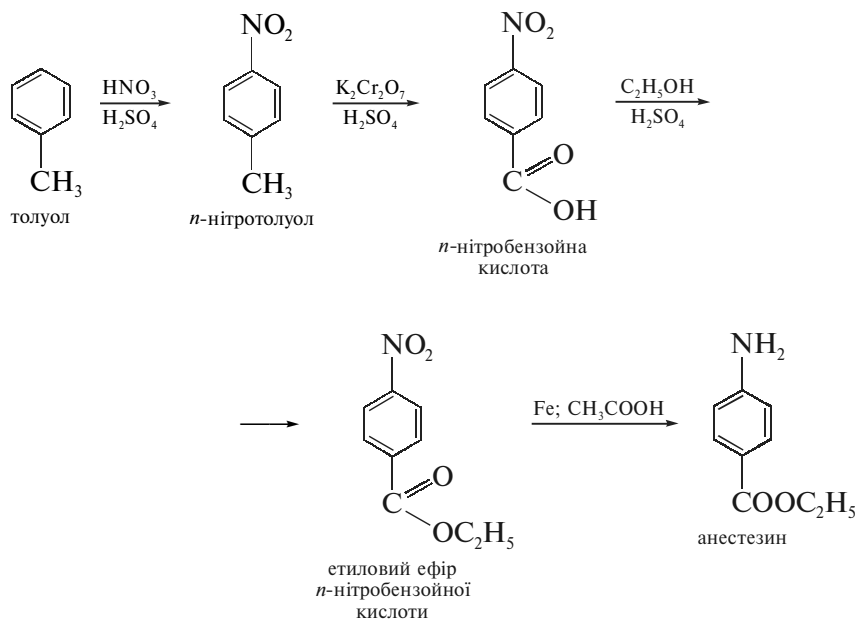


Етиловий ефір *n*-амінобензойної кислоти

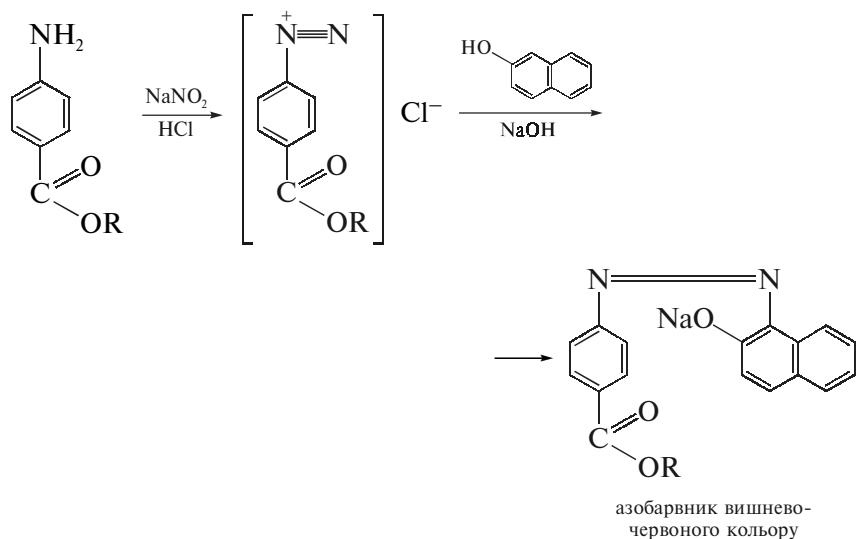
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, слабо гіркий на смак. Викликає на язиці почуття заніміння. Дуже малороз-

чинний у воді, легкорозчинний у спирті, ефірі, хлороформі, важкорозчинний у жирних оліях і розведеній хлороводневій кислоті.

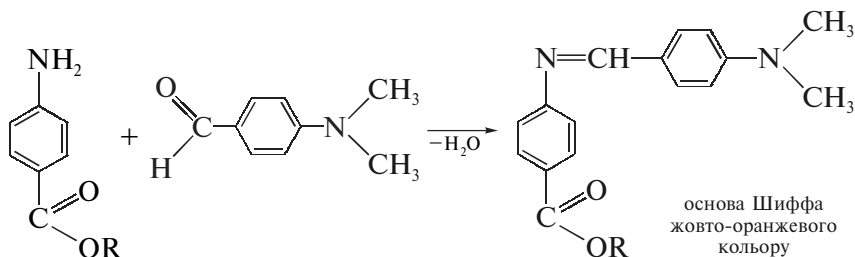
**Здобування.** Вихідною речовиною є толуол:



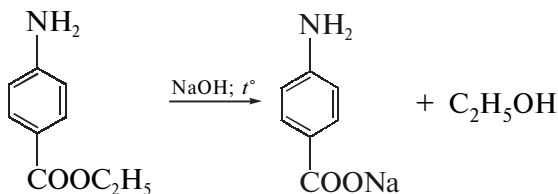
**Тотожність. 1.** Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:



2. Реакція з ароматичними альдегідами:

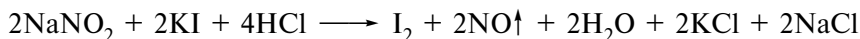
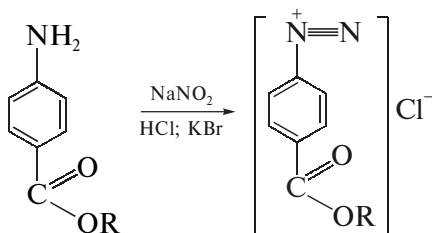


3. У результаті лужного гідролізу утворюється етанол, який можна виявити за йодоформною пробою:



4. При окисненні лікарської речовини розчином хлораміну в присутності HCl та ефіру ефірний шар забарвлюється в оранжевий колір.

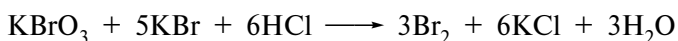
**Кількісне визначення.** 1. Нітритометрія, індикатор — йодид-крохмальний папірець,  $E = M. м.$ :

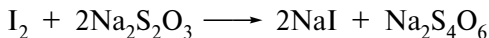
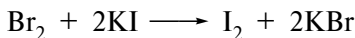
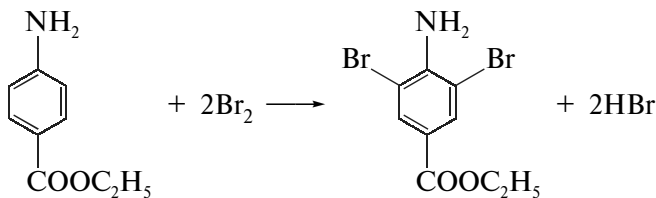


Паралельно проводять контрольний дослід.

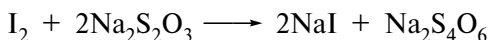
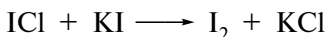
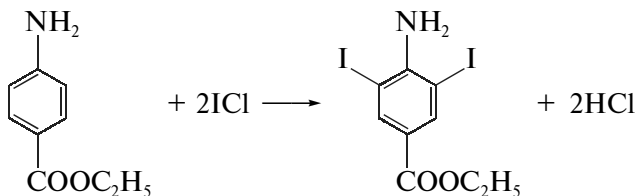
У разі застосування внутрішніх індикаторів використовують нейтральний червоний або тропеолін-00 у суміші з метиленовим синім.

2. Броматометрія, зворотне титрування,  $E = 1/4M. м.$ :





3. Йодохлорометрія, зворотне титрування,  $E = 1/4M. м.$ :

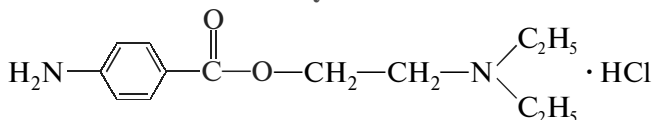


**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Використовується у вигляді 5—10 % мазі або присипки при кропивниці або захворюваннях шкіри, які супроводжуються сверблячкою, а також для знеболювання поранених і виразкових поверхонь. При захворюваннях прямої кишки застосовують свічки. Для анестезії слизових оболонок використовують 5—20 %-ві олійні розчини. Перорально призначають у порошках, таблетках для знеболювання слизових оболонок при спазмах і болях у шлунку, підвищеній чутливості стравоходу та ін.

### Новокаїн (Novocainum)

Procaine hydrochloride\*

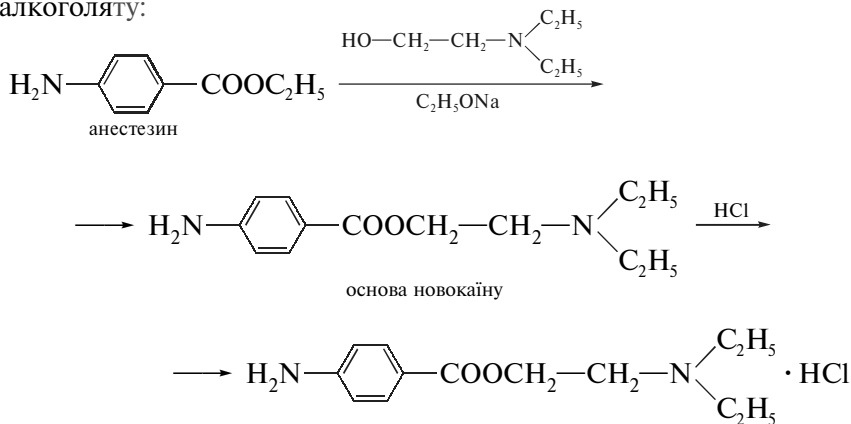


β-Діетиламіноетилового ефіру *n*-амінобензойної кислоти гідрохлорид

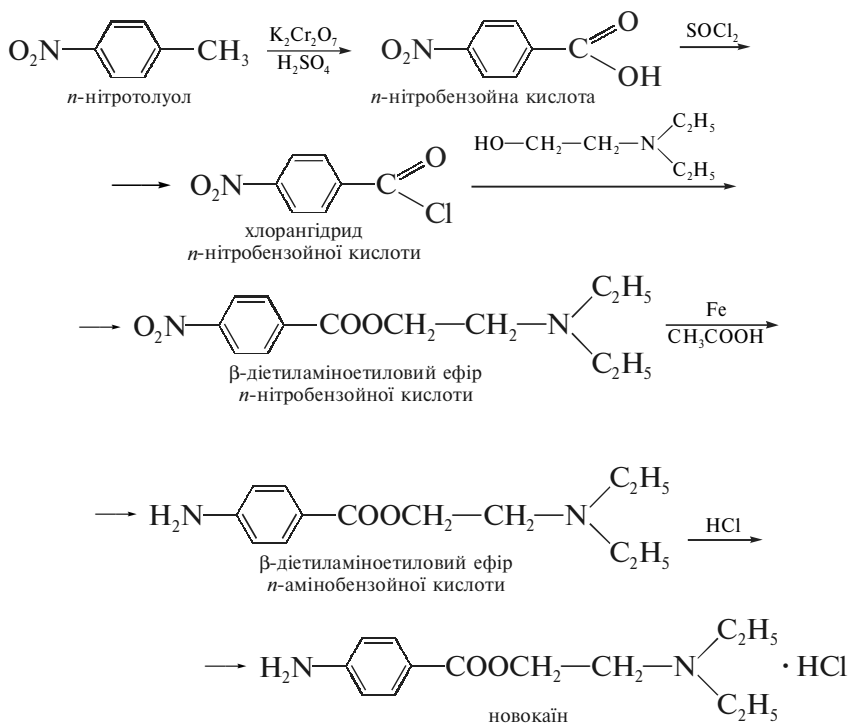
**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. На язичі викликає почуття зані-

міння. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, малорозчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** 1. Синтезують новокаїн з анестезину реакцією перестерифікації β-діетиламіноетанолом у присутності натрію алкоголяту:



2. Новокаїн можна синтезувати іншим шляхом, виходячи з *n*-нітротолуолу:



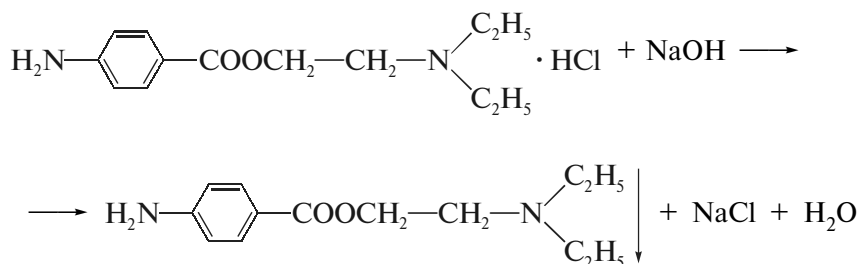
**Тотожність.** 1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

2. Реакція на хлорид-іони.

3. Реакція з  $\text{KMnO}_4$ . Розчин новокаїну, підкислений розбавленою сульфатною кислотою, швидко знебарвлює 0,1 *M* розчин калію перманганату (відмінність від інших анестетиків).

4. Реакція з пергідролем. До розчину новокаїну додають пергідроль і концентровану сульфатну кислоту — поступово з'являється бузкове забарвлення.

5. При додаванні розчину натрію гідроксиду утворюється основа новокаїну — масляниста рідина:



**Кількісне визначення.** 1. Нітритометрія (див. анестезин),  $E = M. m.$

2. Алкаліметрія за зв'язаною хлороводневою кислотою. Титрування ведуть у присутності хлороформу, який екстрагує основу, що виділяється, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. m.$

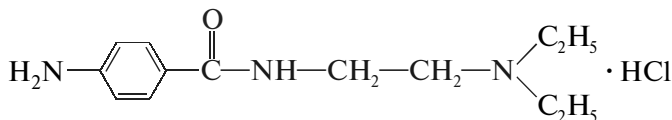
3. Аргентометрія за пов'язаною хлороводневою кислотою,  $E = M. m.$

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

**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб. При всмоктуванні і при безпосередньому введенні в 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'язів серця.

В організмі новокаїн відносно швидко гідролізується, утворюючи *n*-амінобензойну кислоту і діетиламіноетанол. Сульфаніламід за хімічною будовою схожі з *n*-амінобензойною кислотою (ПАБК), яка, вступаючи з ними в конкурентні відносини, послаблює їх антибактерійну дію. Новокаїн як похідний ПАБК також має антисульфамідну дію. Діетиламіноетанол проявляє помірні судинорозширювальні властивості. Новокаїн застосовують для блокад, анестезії.

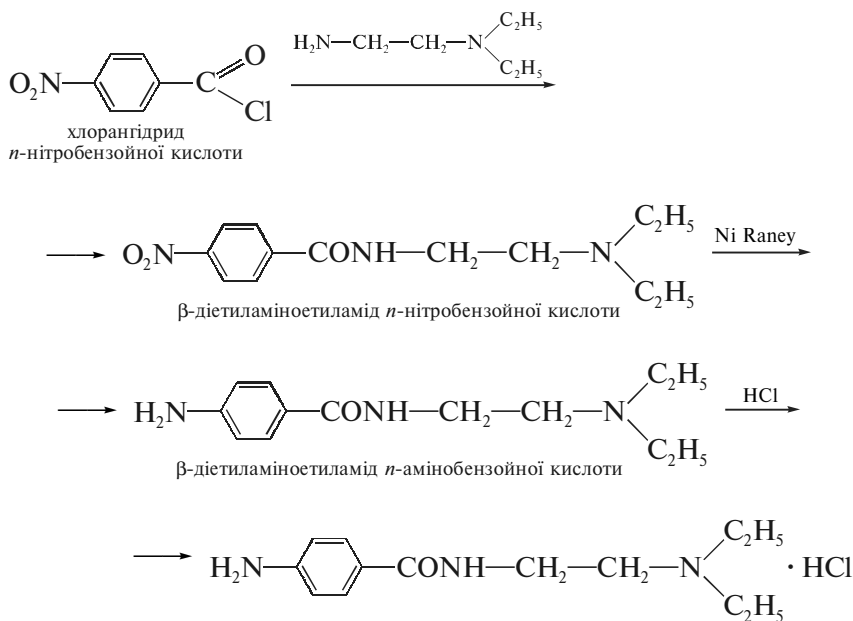
**Новокаїнамід (Novocainamidum)**  
**Procainamide hydrochloride\***



β-Діетиламіноетиламід *p*-амінобензойної кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже легкорозчинний у воді, легко-розчинний у спирті, малорозчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



**Тотожність.** 1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

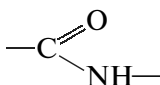
2. Реакція на хлорид-іони.

3. Реакція з амонію ванадатом. До розчину лікарського засобу додають амонію ванадат  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , концентровану сульфатну кислоту і нагрівають — з'являється вишнево-червоне забарвлення (відміна від новокаїну).

**Кількісне визначення.** Аналогічно новокаїну.

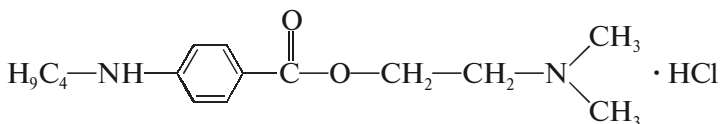
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Антиаритмічний засіб. За хімічною будовою близький до новокаїну; замість ефірної групи —COO— новокаїнамід містить амідну групу:



Тому новокаїнамід більш стійкий, ніж новокаїн, повільніше розкладається ферментами і менш токсичний. Має 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\***

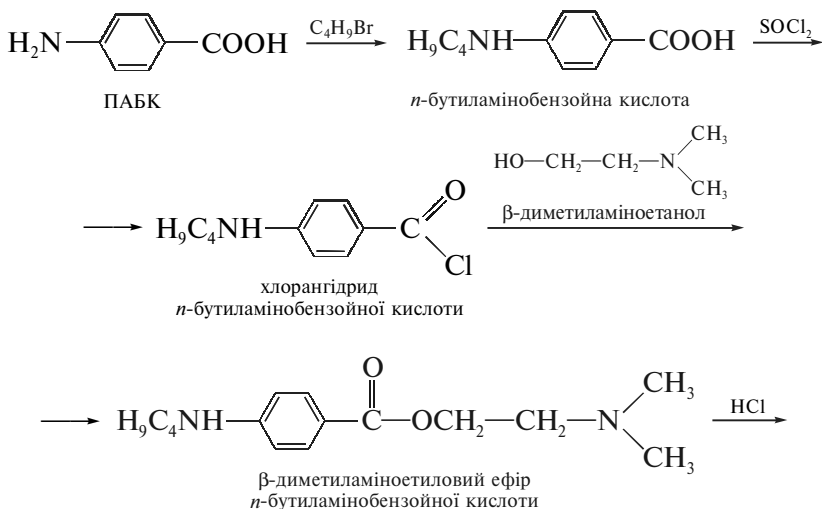


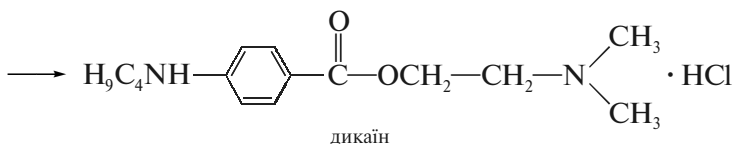
β-Диметиламіноетилового ефіру  
*n*-бутиламінобензойної кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху.

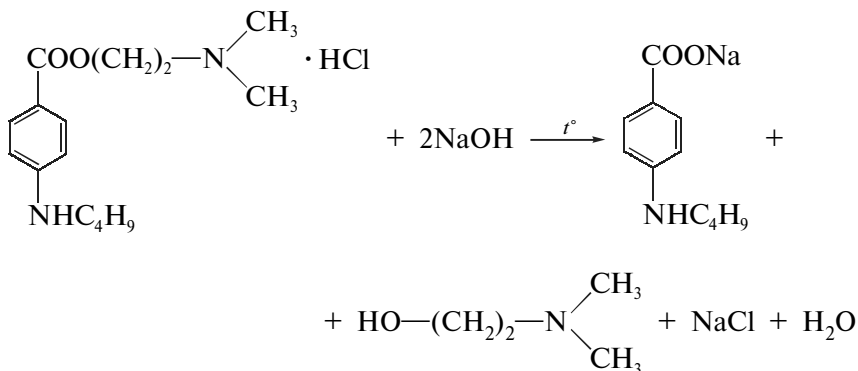
Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

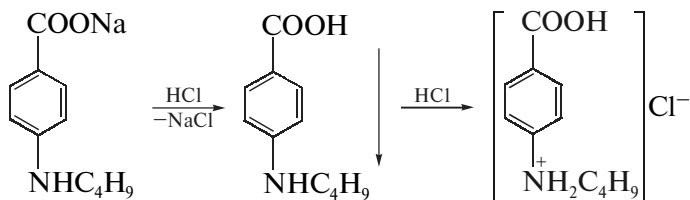




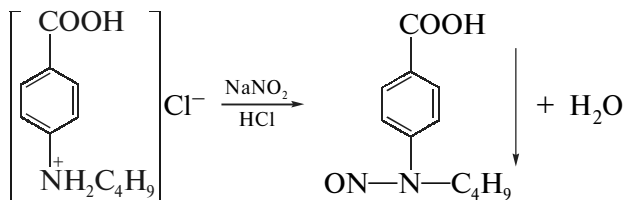
**Тотожність.** 1. Реакція на вторинну аміногрупу після лужного гідролізу:



При підкисленні випадає білий осад *n*-бутиламінобензойної кислоти, який розчиняється в надлишку хлороводневої кислоти:

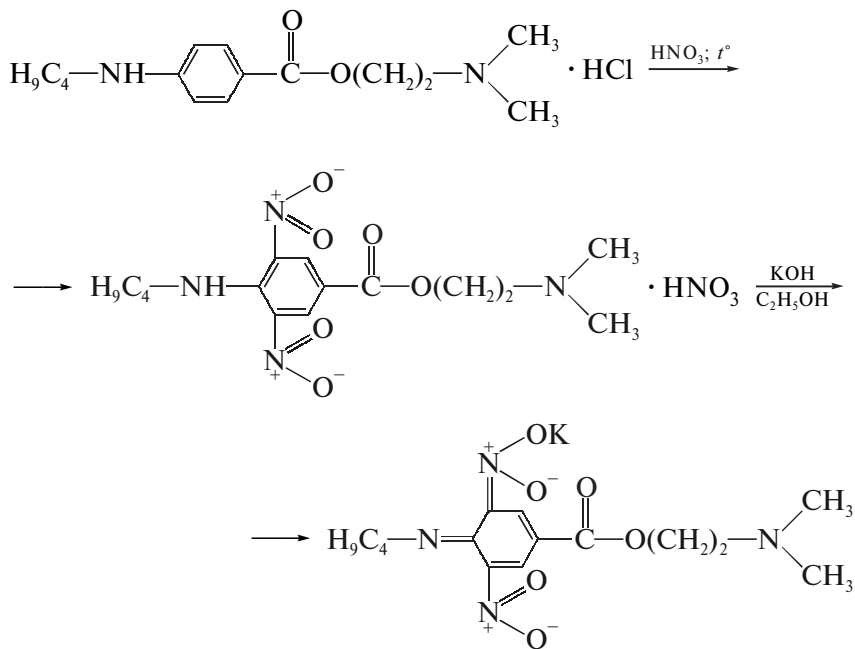


Під дією натрію нітриту випадає осад *N*-нітрозосполуки цієї кислоти:

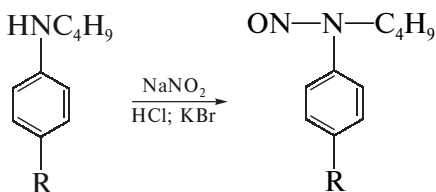


2. Реакція на хлорид-іони.

3. Нітрування дикаїну з подальшим утворенням калієвої солі *аци*-нітроформи *орто*-хіноїдної будови криваво-червоного кольору:



**Кількісне визначення.** Нітритометрія із зовнішнім або внутрішнім індикатором,  $E = M \cdot m$ :



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

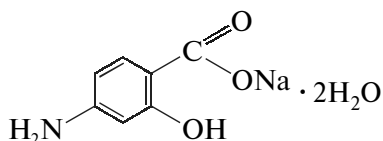
**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб. Дикаїн за силою дії перевершує новокаїн, але більш токсичний за кокаїн у 2 рази і за новокаїн — у 10 разів.

### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ *n*-АМІНОСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ

Солі *n*-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) належать до проти-туберкульозних лікарських засобів.

У 1946 році лікар Леман установив здатність ПАСК затримувати ріст мікобактерій. Виявилось, що ПАСК є антиметаболітом ПАБК, необхідної для нормального клітинного обміну мікоорганізмів. Ізомерні аміносаліцилові кислоти не мають бактеріостатичної дії. Якщо замінити водень в аміно- або гідроксильній групі на метильну групу, то утворюються сполуки з більш низькою активністю, ніж ПАСК. При заміщенні  $-\text{OH}$ -групи на аміногрупу або на хлор активність зберігається. Активність повністю зникає при заміні карбоксильної групи на сульфогрупу. Етиловий ефір ПАСК у досліджах на тваринах показав вищу активність, ніж кислота. Кальцієва сіль *N*-бензоїльного похідного ПАСК (бепаск) краще переноситься хворими, ніж ПАСК.

### Натрію *p*-аміносаліцилат (Natrii para-aminosalicylas)



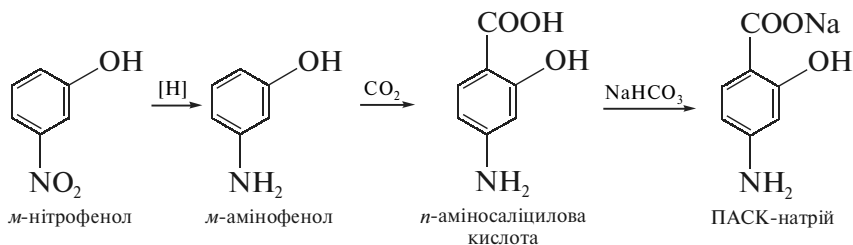
Натрієва сіль *p*-аміносаліцилової кислоти

**Властивості.** Білий, іноді з ледь жовтуватим або рожевим відтінком дрібнокристалічний порошок.

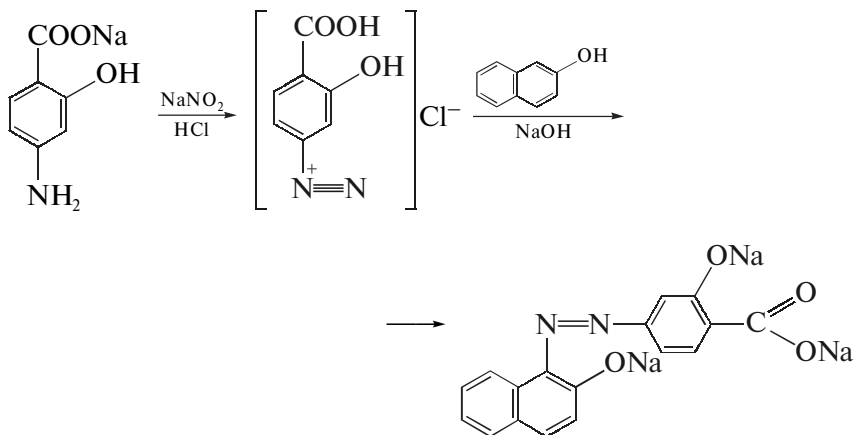
Водні розчини при стоянні темніють.

Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті. Na-ПАС розкладається при температурі 80 °С, тому розчин не можна стерилізувати методом нагрівання.

**Здобування.** *m*-Нітрофенол відновлюють, карбоксилюють за методом Кольбе, а потім нейтралізують отриману *p*-аміносаліцилову кислоту:



**Тотожність.** 1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу:

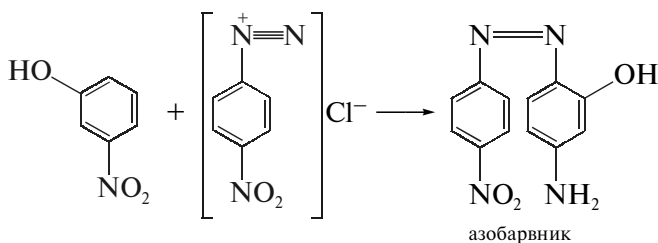


2. З розчином  $\text{FeCl}_3$  — фіолетово-червоне забарвлення.

3. Іони  $\text{Na}^+$  визначають за забарвленням безбарвного полум'я в жовтий колір.

4. УФ-спектрофотометрія; установлюють відношення оптичних густин при певних довжинах хвиль.

**Специфічна домішка.** Як домішка в лікарському засобі може бути *m*-амінофенол (проміжний продукт синтезу), який екстрагують діетиловим ефіром і проводять реакцію утворення азобарвника з діазотованим *n*-нітроаніліном. Інтенсивність забарвлення не повинна перевищувати еталон:



**Кількісне визначення.** 1. Нітритометрія із зовнішнім індикатором (йодидкрохмальний папірець),  $E = M$ . м.

2. Ацидиметрія, пряме титрування,  $E = M$ . м.

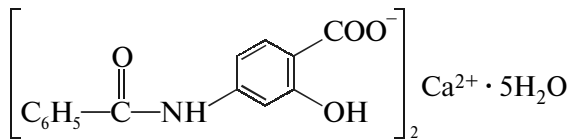
3. Йодохлорометрія,  $E = 1/4M$ . м.

4. Броматометрія (див. анестезин).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протитуберкульозний засіб. Має антитиреоїдну дію: при тривалому застосуванні може спостерігатися побічний ефект.

**Бепаск (Bepascum)**  
**Calcii Benzamidosalicylas\***

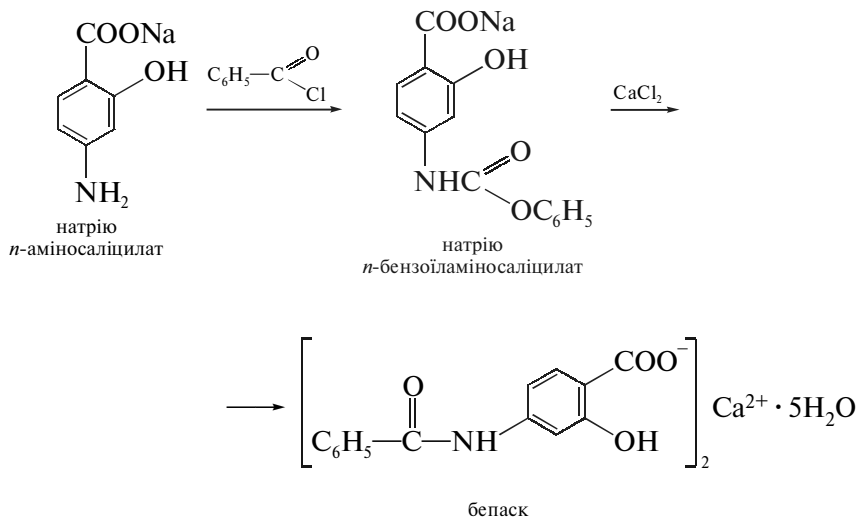


Кальцію *n*-бензоїламіносалицилат

**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок.

Практично нерозчинний у воді, повільно важкорозчинний у 95 %-вому етиловому спирті, розчинний в метиловому спирті з утворенням ледь каламутних розчинів.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



**Тотожність.** 1. Реакція на іони кальцію після попереднього нагрівання лікарської речовини з розведеною хлороводневою кислотою.

2. Реакція на фенольний гідроксил з розчином  $\text{FeCl}_3$  у середовищі метанолу — з'являється фіолетове забарвлення.

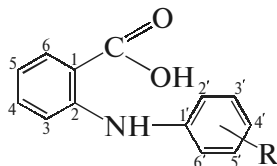
**Кількісне визначення.** Комплексонометрія. Лікарський засіб попередньо спалюють та прожарюють у муфелі, залишок розчиняють у  $\text{HCl}$  і титрують розчином трилону Б. У кінці титрування додають розчин  $\text{NaOH}$  та індикатор — мурексид,  $E = M$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протитуберкульозний засіб.

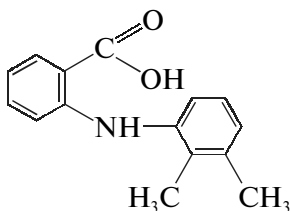
ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ *o*-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ  
(АНТРАНІЛОВОЇ) КИСЛОТИ

У медичній практиці знаходять застосування заміщені похідні *N*-фенілантранілової кислоти:



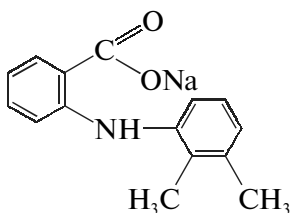
До їх числа належать кислота мефенамінова та її натрієва сіль.

**Кислота мефенамінова (Acidum mefenaminicum)**



*N*-(2',3'-Диметилфеніл)-антранілова кислота

**Мефенаміну натрієва сіль (Mefenaminum natrium)**



*N*-(2',3'-Диметилфеніл)-антранілат натрію

**Властивості.** Мефенамінова (мефенамова) кислота — кристалічний порошок сірувато-білого кольору без запаху, гіркий на смак. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, ацетоні і хлороформі.

Мефенаміну натрієва сіль — дрібнокристалічний порошок сірувато-білого кольору без запаху. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі.

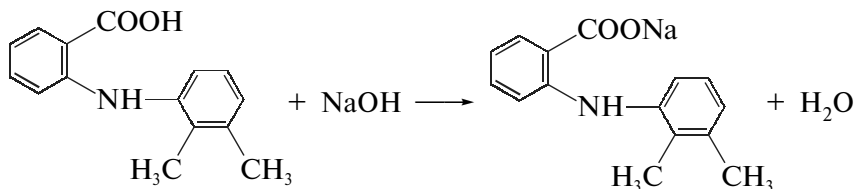
**Тотожність.** 1. Підтверджують за характером УФ-спектрів у суміші метанолу та 1*M* розчину хлороводневої кислоти.

2. Наявність дифеніламіну в молекулах цих лікарських речовин підтверджують реакцією з нітрит-іонами.

3. Розчин мефенамінової кислоти в хлороформі в УФ-світлі має блідо-голубу флуоресценцію.

4. Розчин мефенамінової кислоти в концентрованій сульфатній кислоті після нагрівання набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія в неводному середовищі. Розчинник — диметилформамід, титрант — розчин натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу, індикатор — тимоловий синій,  $E = M. m.$ :



Натрієву сіль мефенамінової кислоти кількісно визначають гравіметричним методом.

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

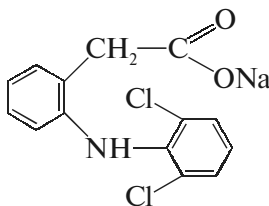
**Застосування.** Мефенамінову кислоту застосовують як анальгезуючий, протизапальний, жарознижувальний засіб. Натрієву сіль призначають зовнішньо при парадонтозах, виразкових ураженнях слизової оболонки порожнини рота.

## ПОХІДНІ ФЕНІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Гомологом N-фенілантранілової кислоти є N-фенілоцтова. До її похідних, які застосовуються в медичній практиці, належить диклофенак-натрій.

### Диклофенак-натрій (Diclofenac-Natrium)

#### Вольтарен



Натрієва сіль 2-(2',6'-дихлорфеніл)-амінофенілоцтової кислоти

**Застосування.** Анальгетик, має виражену антиревматичну, протизапальну та жарознижувальну дію.

## АМІДОВАНІ ПОХІДНІ СУЛЬФОКИСЛОТ АРОМАТИЧНОГО РЯДУ

Лікарські засоби цієї групи є похідними аміду бензолсульфо-кислоти:



SO<sub>2</sub>OH

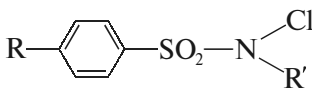
бензолсульфо­кислота



SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

амід бензолсульфо­кислоти

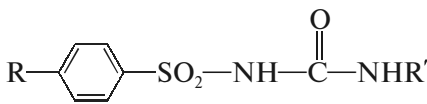
За хімічною структурою ці лікарські засоби поділяють на хлор-похідні амідів бензолсульфо­кислоти (I) та похідні алкілуреїдів сульфо­кислот (II):



I.

R=H, COOH

R'=Na, Cl



II.

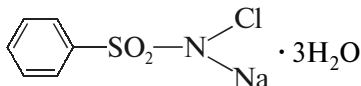
R= CH<sub>3</sub>, Cl, NH<sub>2</sub>

R'= C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ХЛОРПОХІДНИХ АМІДІВ БЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТИ

Заміна атомів гідрогену бензолсульфамідної групи на хлор при-зводить до утворення нестійких сполук — хлорамінів, які розкла-даються з виділенням гіпохлоритної кислоти або активного хлору і тому можуть бути використані як антисептичні і дезінфікуючі засоби.

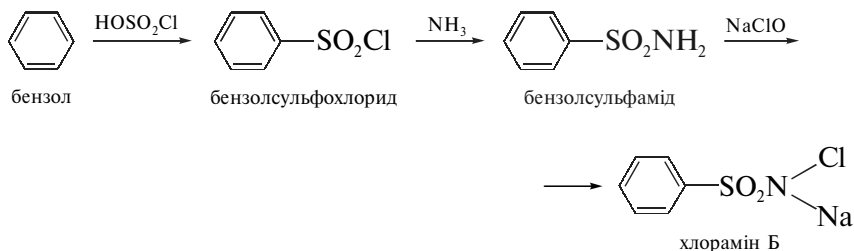
#### Хлорамін Б (Chloraminum B)



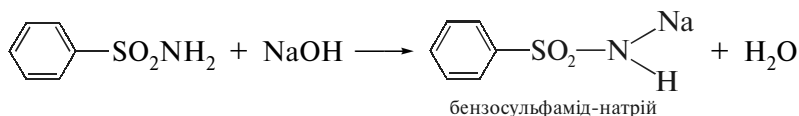
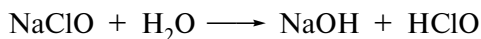
N-Хлорбензолсульфамід-натрій, тригідрат

**Властивості.** Білі чи злегка жовтуваті кристали або кристалічний порошок зі слабким запахом хлору. Розчинний у воді та спирті, дуже малорозчинний в ефірі та хлороформі.

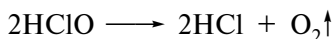
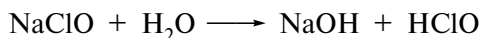
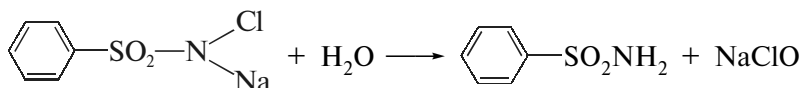
**Здобування.** Позначка Б вказує на те, що для синтезу хлораміну використовують бензол. Деякі фірми отримують хлорамін з толуолу, і він називається хлорамін Т.



У реакційній суміші не повинно бути надлишку натрію гіпохлориту, оскільки він гідролізується і виділяє натрію гідроксид, який може змінити напрямок реакції в бік утворення неактивної сполуки:



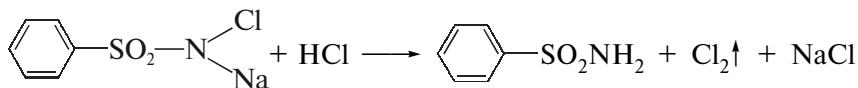
**Тотожність.** 1. При розчиненні у воді хлорамін Б гідролізується з утворенням натрію гіпохлориту. Потім відбувається гідроліз натрію гіпохлориту і розкладання хлорноватистої кислоти (кисневий розпад):



Водний розчин хлораміну Б забарвлює червоний лакмусовий папірець у синій колір (внаслідок утворення лугу при гідролізі), а потім знебарвлює його (завдяки окиснювальним властивостям лікарської речовини).

2. Хлорамін Б при нагріванні в тиглі розкладається зі спалахом. Після прожарювання залишку і внесення його в безбарвне полум'я пальника воно забарвлюється в жовтий колір ( $\text{Na}^+$ ).

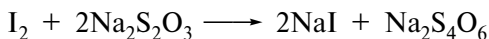
3. Наявність активного хлору в лікарській речовині зумовлює хлорний розпад хлораміну Б у присутності хлороводневої кислоти:



Вільний хлор установлюють за реакцією з калію йодидом у присутності хлороформу. Хлороформний шар забарвлюється у фіолетовий колір:



**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. м.$   $\text{Cl}_2$ . В основі кількісного визначення лежить процес хлорного розпаду хлораміну Б (див. реакції тотожності). Визначення проводять у присутності хлороводневої кислоти і калію йодиду. Йод, що виділився, титрують натрію тіосульфатом:

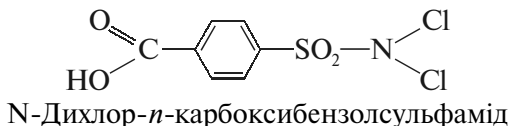


Лікарський засіб повинен містити 25—29 % активного хлору.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у темному сухому і прохладному місці.

**Застосування.** Антисептичний засіб. Хлорамін Б застосовують для лікування інфікованих ран, для дезінфекції рук (0,25—0,5 %-ві розчини), інструментарію, предметів догляду за інфекційними хворими (1—3 %-ві розчини), а також для знешкодження іприту та інших токсичних органічних речовин, що попали на шкіру (1,5—2 % -ві розчини).

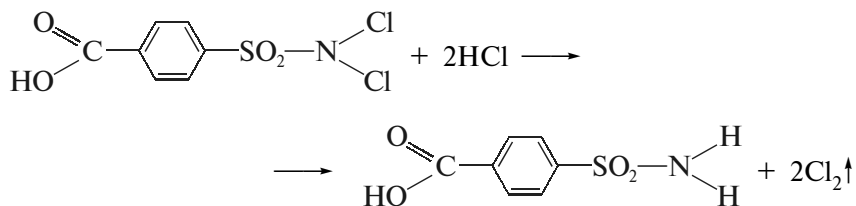
### Пантоцид (Pantocidum)



**Властивості.** Білий порошок зі слабким запахом хлору. Дуже малорозчинний у воді і розведених кислотах, легкорозчинний у розчинах лугів і карбонатів лужних металів.

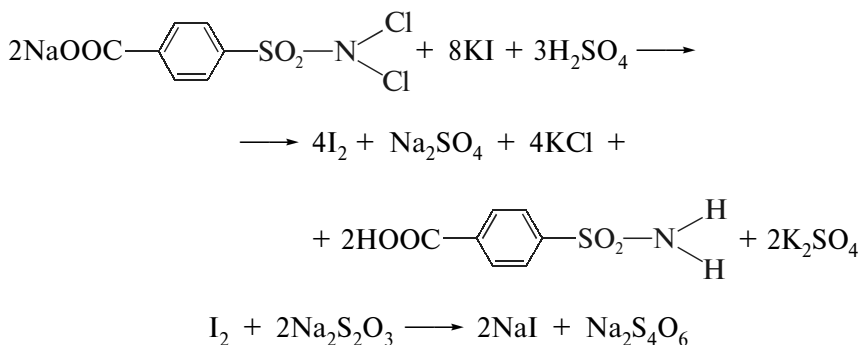
**Тотожність.** 1. Пантоцид забарвлює в червоний колір лужний розчин метилового червоного (в результаті кислої реакції лікарської речовини), а потім знебарвлює його (завдяки окиснювальним властивостям).

2. При взаємодії з хлороводневою кислотою відбувається хлорний розпад пантоциду:



Наявність активного хлору підтверджують реакцією з калію йодидом у присутності хлороформу (див. хлорамін Б).

**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування за замісником, індикатор — крохмаль. Пантоцид розчиняють у розчині натрію гідроксиду, додають калію йодид і надлишок розбавленої сульфатної кислоти. Йод, що виділюється, титрують розчином натрію тіосульфату,  $E = 1/2M. м. \text{Cl}_2$ :



Активного хлору в пантоциді повинно бути не менше 50 %.

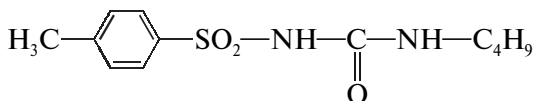
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла, у сухому прохолодному місці.

**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 атома гідрогену бензолсульфаміду на залишок алкіламіду вугільної кислоти призводить до утворення алкілуреїдів бензолсульфокислот, які широко застосовують у медичній практиці як цукрознижувальні засоби для лікування діабету II типу.

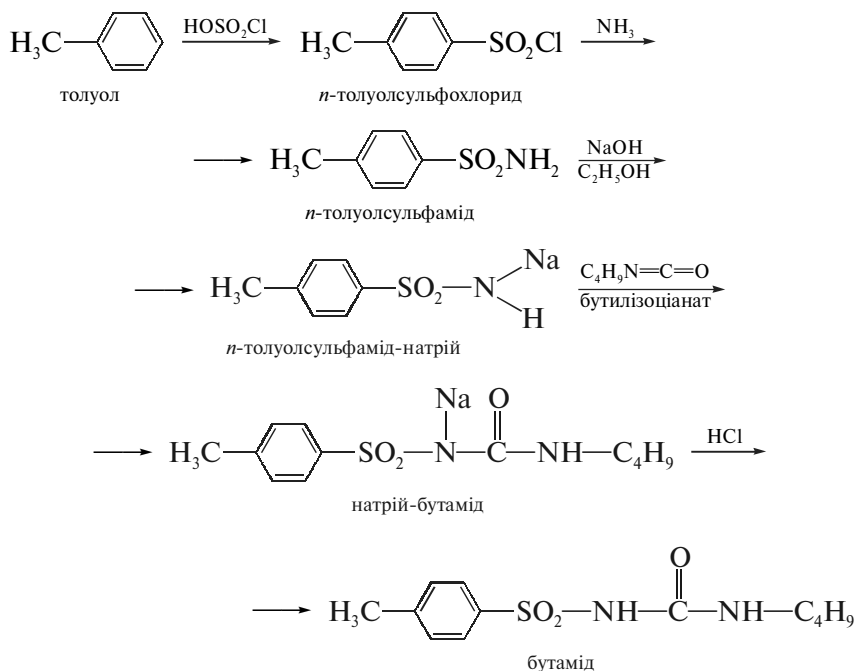
**Бутамід (Butamidum)**  
**Tolbutamide\***



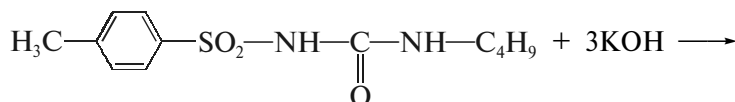
N-(*n*-Метилбензолсульфоніл)-N'-бутилсечовина

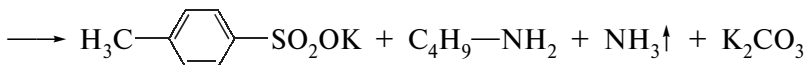
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або з легким запахом, гіркуватий на смак. Практично нерозчинний у воді, розчинний у 95 %-вому спирті, легкорозчинний в ацетоні і хлороформі, малорозчинний в ефірі.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

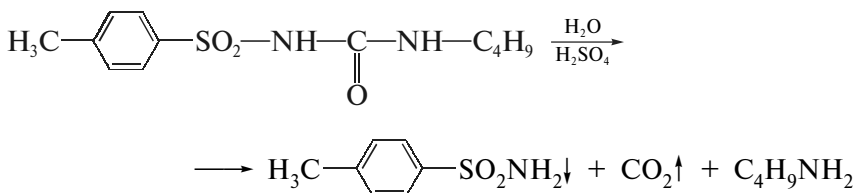


**Тотожність.** 1. При нагріванні бутаміду з 30 %-вим розчином калію гідроксиду відбувається гідроліз з утворенням амоніаку, який можна виявити за запахом або за посинінням червоного лакмусового папірця. На поверхні утворюються масляні краплі і з'являється запах бутиламіну:





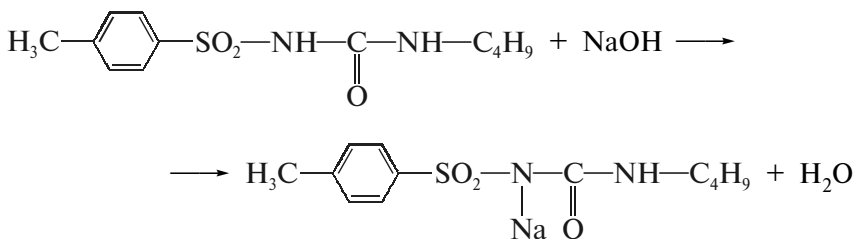
2. При тривалому нагріванні бутаміду в присутності 50 %-вої сульфатної кислоти (зі зворотним холодильником) утворюється осад *n*-толуолсульфаміду з температурою плавлення 135—138 °С:



3. Наявність сульфогрупи в лікарському засобі встановлюють після мінералізації, сплавленням із сумішшю калію карбонату і калію нітрату. Плав розчиняють у хлороводневій кислоті й у фільтраті відкривають сульфат-іони.

4. Тотожність бутаміду можна встановити методом спектрофотометрії в УФ-ділянці за характерними максимумами поглинання або за питомим показником поглинання. Так, 0,001 %-вий розчин бутаміду в 0,01 *M* розчині натрію гідроксиду має максимум поглинання при 227 нм. Питомий показник поглинання в цій області повинен бути в межах 405—435.

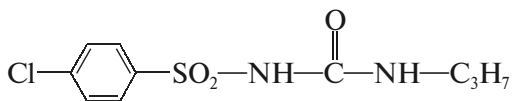
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор — тимолфталейн,  $E = M \cdot m$ . Використовують кислотні властивості лікарської речовини, зумовлені наявністю сульфамідної групи. Розчинник — нейтралізований за тимолфталейном етанол:



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

**Застосування.** Протидіабетичний засіб.

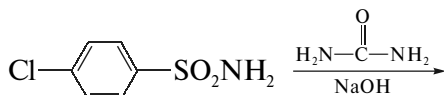
## Хлорпропамід (Chlorpropamidum)



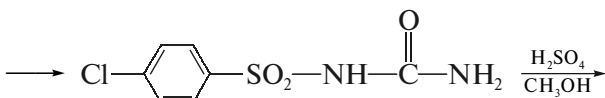
N-(*n*-Хлорбензолсульфоніл)-N'-пропілсечовина

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху й смаку. Практично нерозчинний у воді, розчинний у спирті, ацетоні, бензолі, хлороформі і розчинах лугів, малорозчинний в ефірі.

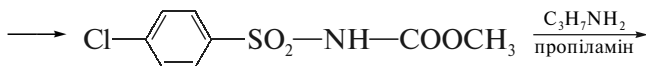
**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



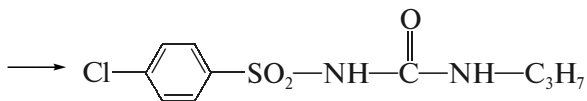
*n*-хлорбензолсульфамід



*n*-хлорбензолсульфонілсечовина

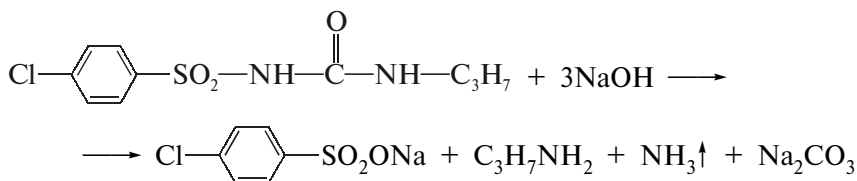


N-*n*-хлорбензолсульфонілметилкарбамінат

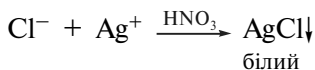
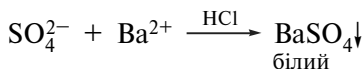


хлорпропамід

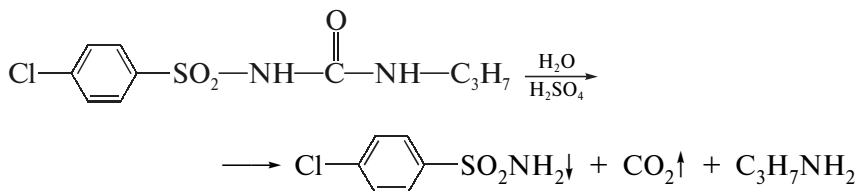
**Тотожність.** 1. При нагріванні з розчином натрію гідроксиду виділяються амоніак і пропіламін, які забарвлюють вологий червоний лакмусовий папірець у синій колір:



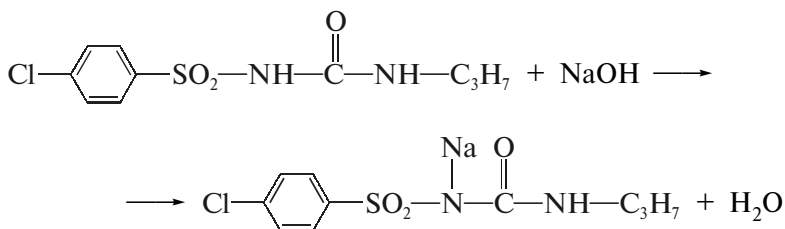
2. Наявність сульфуру і хлору в хлорпропаміді встановлюють після мінералізації сплавленням з сумішшю калію карбонату і калію нітрату. У фільтраті визначають сульфат- і хлорид-іони:



3. При тривалому нагріванні хлорпропаміду з 50 %-вим розчином сульфатної кислоти (зі зворотним холодильником) і подальшим охолодженням утворюється осад *n*-хлорбензолсульфаміду з температурою плавлення 143–144 °С:



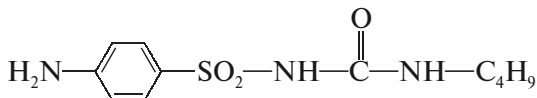
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в спирті, нейтралізованому за тимолфталейном, який надалі є індикатором кількісного визначення,  $E = M$ . м.:



**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Протидіабетичний засіб.

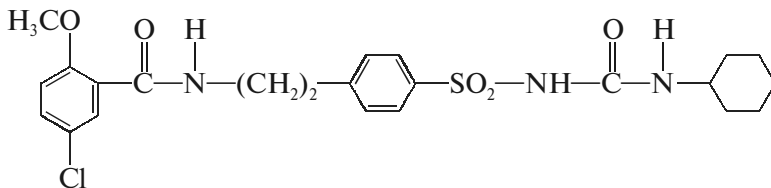
### Букарбан (Bucarbanum) Carbutamide\*



N-(*n*-Амінобензолсульфоніл)-N'-бутилсечовина

**Застосування.** Протидіабетичний засіб.

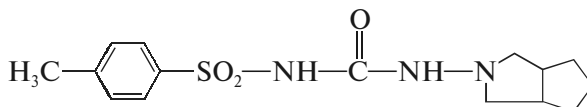
**Глібенкламід (Glibenclamidum)**  
**Maninil\*, Daonil\***



N-[4-[2-(5-Хлор-2-метоксибензамідо)-етил]-фенілсульфоніл]-  
 N'-циклогексилсечовина

**Застосування.** На відміну від попередніх засобів має вищу гіпоглікемічну активність (ефект настає при значно менших дозах), швидко всмоктується та відносно добре переноситься.

**Предіан (Predianum)**

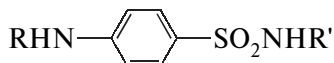


1-(3-Азабіцикло[3,3,0]-окти-3-іл)-3-(*n*-толілсульфоніл)-сечовина

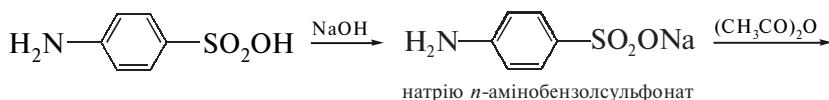
**Застосування.** Антидіабетичний засіб; призначають хворим на діабет, які страждають ожирінням.

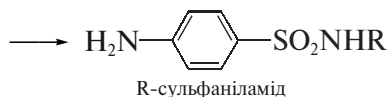
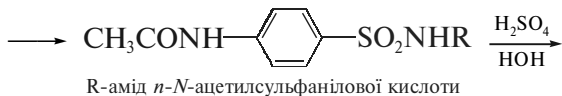
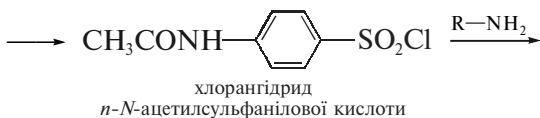
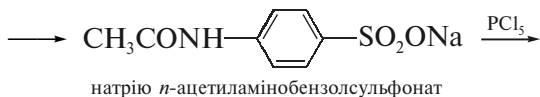
**ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ  
 АМІДІВ СУЛЬФАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ  
 (СУЛЬФАНІЛАМІДНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ)**

Сульфанілова кислота служить 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

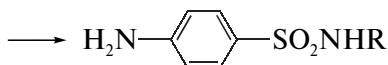
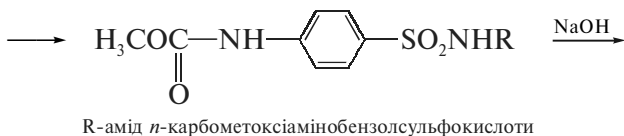
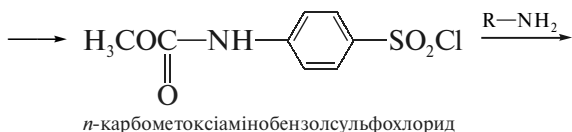
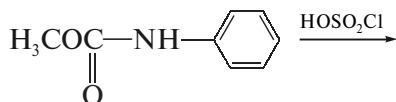


**Здобування.** 1. Вихідною речовиною служить сульфанілова кислота:

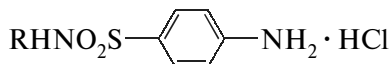




2. Найбільш раціональним та економічним є синтез з *N*-карбометоксіаніліну:

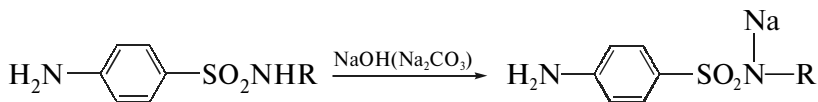


**Хімічні властивості і реакції тотожності.** 1. Більшість сульфаніламідних речовин — амфотерні сполуки. Основні властивості зумовлені наявністю ароматичної аміногрупи. Як основи вони розчиняються в кислотах, утворюючи солі:

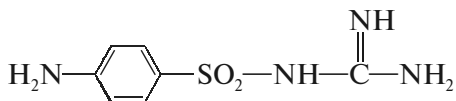


Однак солі у воді сильно гідролізовані і практично не існують.

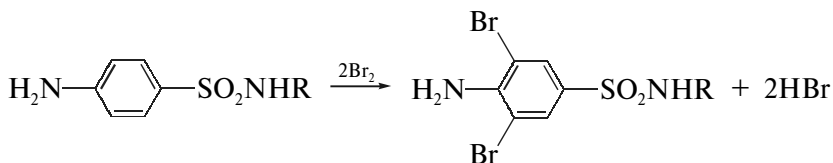
Кислі властивості зумовлені наявністю гідрогену в сульфамідній групі, який може заміщатися на метали з утворенням солей. Лікарські засоби легко розчиняються в лугах і карбонатах лужних металів:



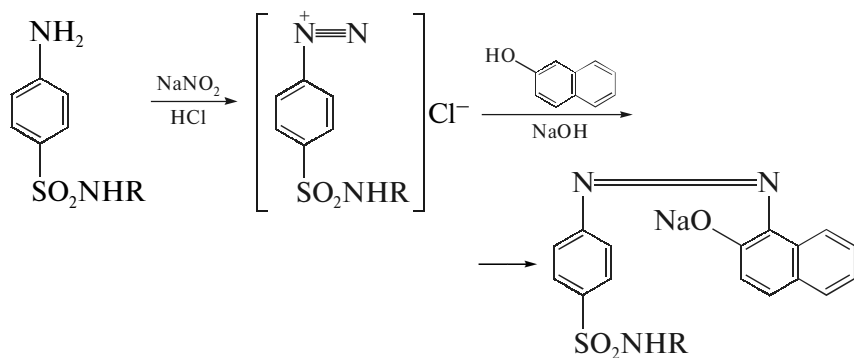
На здатність розчинятися в лугах впливає характер замісника в сульфамідній групі (R). Якщо радикал має сильно виражені основні властивості, такий лікарський засіб у лугах не розчиняється. Наприклад, сульгін:



2. Усі сульфаніламідні можуть галоїдуватися, нітруватися, сульфуватися по ароматичному ядру:

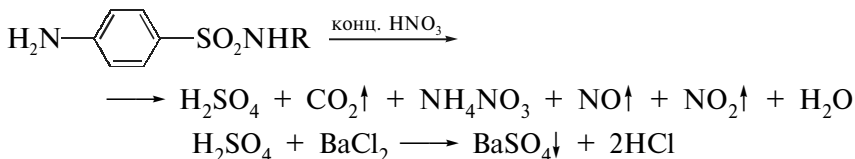


3. За рахунок наявності первинної ароматичної аміногрупи сульфаніламідні вступають у реакції діазотування з наступним азосполученням. У результаті реакції з'являється вишнево-червоне забарвлення або випадає осад оранжево-червоного кольору.

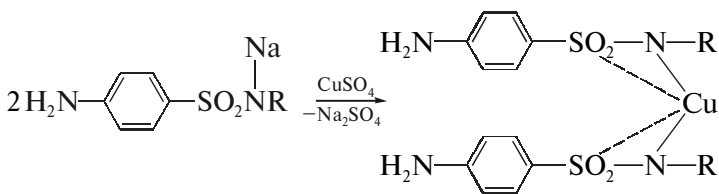


Виняток складають сульфаніламідні, які мають заміщену ароматичну аміногрупу (стрептоцид розчинний, фталазол і т. ін.). Цю реакцію вони дають після гідролізу.

4. Для виявлення атома сульфуру в сульфамідній групі лікарський засіб окиснюють концентрованою нітратною кислотою або сплавляють з 10-кратною кількістю калію нітрату. Отриманий  $\text{SO}_4^{2-}$  визначають за реакцією з розчином барію хлориду:



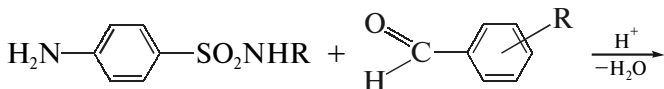
5. Кислі властивості сульфамідної групи зумовлюють можливість взаємодії з солями важких металів ( $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ). При цьому утворюються забарвлені в різний колір комплекси, розчинні або нерозчинні у воді. Лікарський засіб розчиняють у 0,1M розчині натрію гідроксиду, а потім додають розчин солі важких металів. Не повинно бути надлишку лугу, оскільки можуть випасти в осад гідроксиди важких металів. Реакція із солями важких металів дає можливість ідентифікувати лікарські засоби цієї групи:

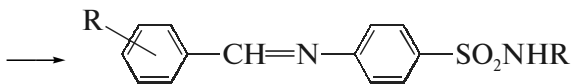


6. При додаванні до розчину сульфаніламідів 1 %-вого розчину натрію нітропрусиду в присутності натрію гідроксиду і подальшому підкисленні утворюються червоні або червоно-коричневі розчини чи осад.

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.

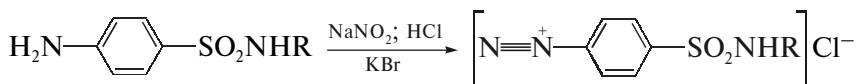
8. Лігнінова проба. Використовується для експрес-аналізу. Проводять на деревині або невибіленому газетному папері, при нанесенні на які сульфаніламідів або іншої речовини з первинною ароматичною аміногрупою й 1 краплі хлороводневої кислоти з'являється оранжево-жовте забарвлення. У результаті гідролізу лігніну утворюються ароматичні альдегіди, які реагують з первинною ароматичною групою з утворенням шиффових основ:



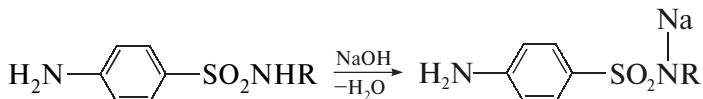


9. Для ідентифікації сульфаніламідів використовують УФ-та ІЧ-спектроскопію.

**Кількісне визначення.** 1. Більшість лікарських засобів цієї групи визначають методом нітритометрії. Речовину титрують натрію нітритом у кислому середовищі в присутності каталізатора калію броміду при температурі не вище за 20 °С, індикатори — внутрішній або зовнішній,  $E = M. м.$ :

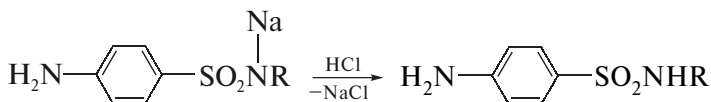


2. Алкаліметрія. Ґрунтується на кислих властивостях сульфамідної групи. Кислотні форми титрують розчином натрію гідроксиду в присутності індикатору — тимолфталейну,  $E = M. м.$ :



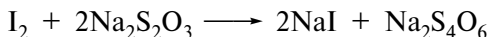
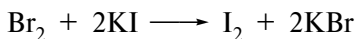
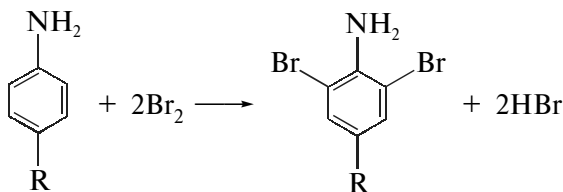
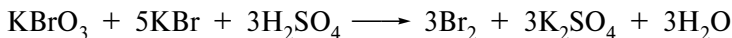
Оскільки натрієва сіль легко гідролізується з утворенням лугу, результати виходять занижені. Тому важливий оптимальний вибір розчинника, який слід здійснювати з урахуванням констант дисоціації ( $K_a$ ). Лікарські речовини з  $K_a = 10^{-7} - 10^{-8}$  (норсульфазол) розчиняють у водно-ацетоновому розчині або в спирті. Лікарські речовини з  $K_a = 10^{-9}$  (фталазол, фтазин і салазопіридазин) титрують тільки в неводних розчинниках (диметилформамід, титрант — розчин натрію гідроксиду в суміші бензолу і метанолу). Лікарські речовини з ще меншою константою, кислотні властивості яких виражені слабо, натрію гідроксидом не титруються.

3. Ацидиметрія. Натрієві солі сульфаніламідів можна титрувати кислотою в спирто-ацетоновому середовищі, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = M. м.$ :

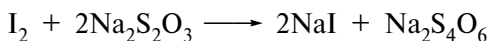
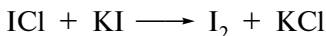
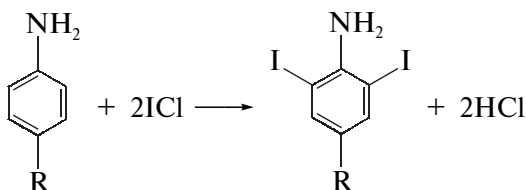


4. Броматометрія. Метод ґрунтується на реакції галогенування сульфаніламідних лікарських речовин. Титрованим розчином є

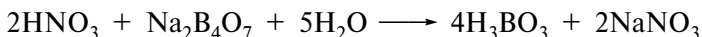
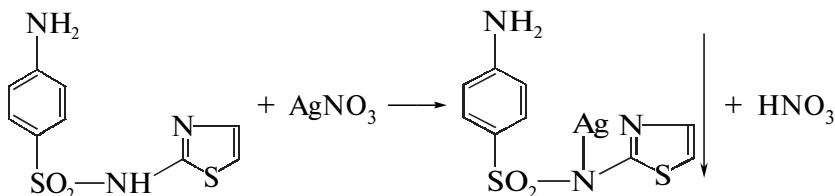
калію бромат. Надлишок броду визначають йодометрично, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4M. м.$ :



5. Йодохлорометрія. Полягає в галогенуванні лікарських речовин титруванням розчином йодомонохлориду, надлишок якого визначають йодометрично,  $E = 1/4M. м.$ :



6. Аргентометрія. Деякі сульфаніламіди 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),  $E = M. м.$

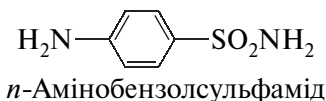
7. Фотоколориметрія. Ґрунтується на здатності сульфаніламідних лікарських засобів утворювати азобарвники.

8. Спектрофотометричні методи кількісного визначення.

**Застосування.** Хіміотерапевтичні лікарські засоби для лікування захворювань, викликаних стрептококами, гонококами, менінґококами, стафілококами, кишковою паличкою.

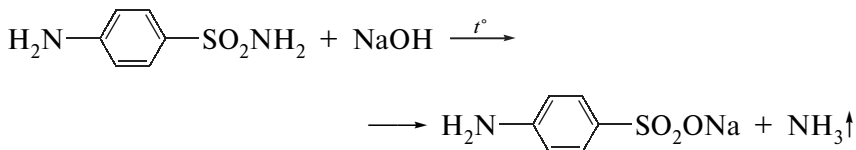
Фармакологічна активність сульфаніламідів пояснюється теорією конкурентного антагонізму. Їх дія пов'язана, головним чином, з порушенням утворення мікроорганізмами необхідних для розвитку ростових факторів — фолієвої і дигідрофолієвої кислот та інших речовин, у молекулу яких входить *n*-амінобензойна кислота. Сульфаніламідні лікарські засоби за хімічною будовою близькі до ПАБК. Вони використовуються мікробною клітиною замість ПАБК і тим самим порушують у ній хід обмінних процесів. Сульфаніламиди мають бактеріостатичну дію.

**Стрептоцид (Streptocidum)**  
**Sulfanilamide\***



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді, у розбавленій хлороводневій кислоті, розчинах лугів і ацетоні, важкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

**Тотожність.** 1. При нагріванні з натрію гідроксидом відчувається запах амоніаку:



2. Лікарська речовина дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

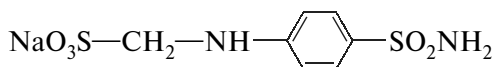
3. Плав синьо-фіолетового кольору, відчувається запах аніліну й амоніаку.

4. При дії гідрогену пероксиду, а потім феруму (III) хлориду з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія або інші методи визначення сульфаніламідів, крім алкаліметрії.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

## Стрептоцид розчинний (*Streptocidum solubile*)



Натрію *p*-сульфамідобензоламінометансульфат

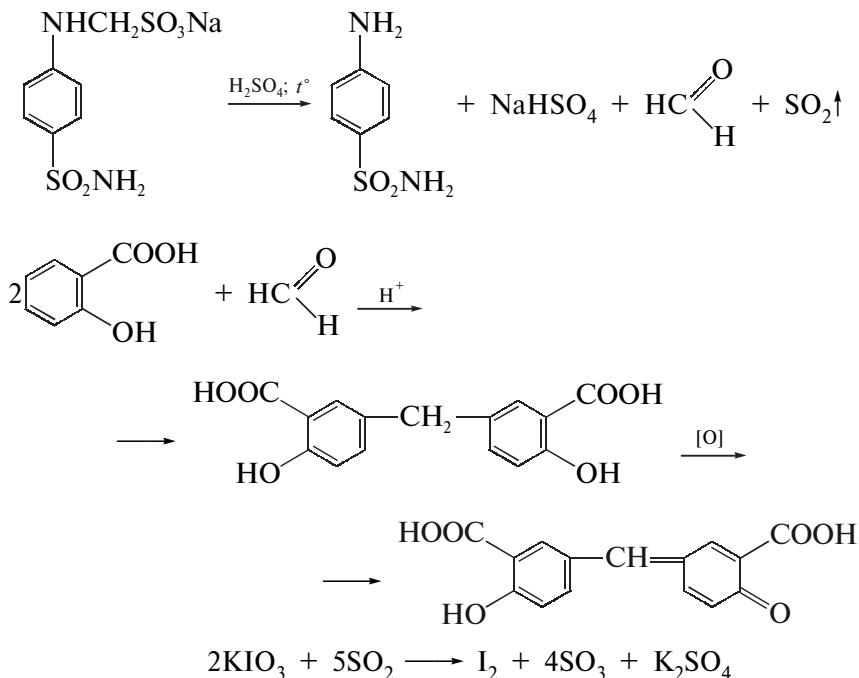
**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Розчинний у воді, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

**Тотожність.** 1. Не утворює азобарвник у звичайних умовах (після кислотного гідролізу утворює азобарвник вишнево-червоного кольору).

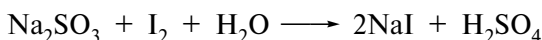
2. Забарвлює полум'я в жовтий колір ( $\text{Na}^+$ ).

3. При нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою в присутності саліцилової кислоти з'являється малинове забарвлення (реакція на формальдегід).

Одnocześnie виділяється сульфуру діоксид, який можна виявити за виділенням йоду після додавання калію йодату:

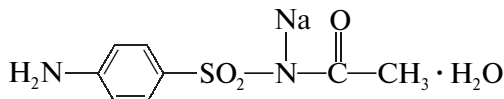


**Специфічна домішка.** Натрію сульфід. Визначають йодометрично, індикатор — крохмаль:



**Кількісне визначення.** Нітритометрія після лужного гідролізу.  
**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Сульфацил-натрій (Sulfacylum-natrium)**  
**Sulfacetamidum natricum\***  
**Альбуцид (Albucid-natrium)**



Натрій *n*-амінобензолсульфонілацетамід

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху.

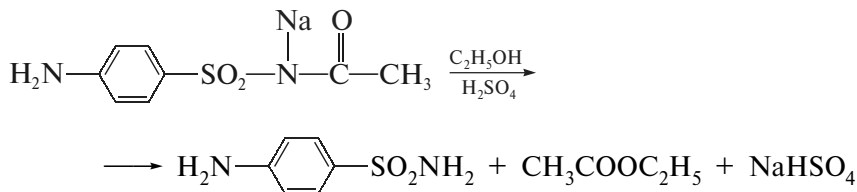
Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні.

**Тотожність.** 1. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

2. Лікарський засіб забарвлює полум'я в жовтий колір (іони  $\text{Na}^+$ ).

3. З купрум(II) сульфатом утворює осад блакитно-зеленого кольору, що не змінюється при стоянні.

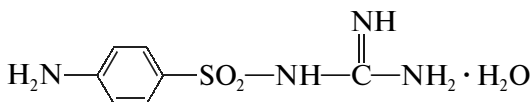
4. У результаті кислотного гідролізу виділяється оцтова кислота, яку визначають за утворенням етилацетату:



**Кількісне визначення.** Нітритометрія, а також інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У тарі, що вберігає від дії вологи і світла.

**Сультин (Sulginum)**  
**Sulfaguanidine\***

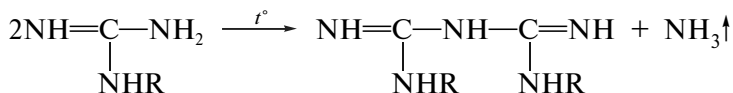


*n*-Амінобензолсульфонілгуанідин

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Дуже малорозчинний у воді і розчинах лугів, малорозчинний

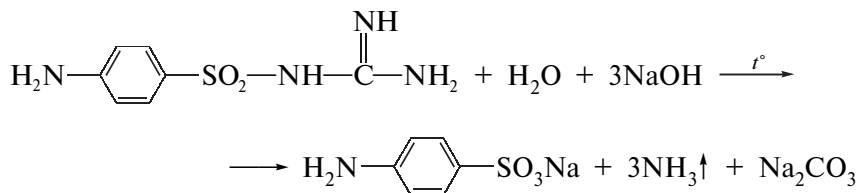
у спирті й ацетоні. З розведеними хлороводневою та нітратною кислотами утворює солі, розчинні у воді.

**Тотожність.** 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 0,1M розчином натрію гідроксиду і додають 2—3 краплі фенолфталеїну — з'являється малинове забарвлення.

3. При нагріванні лікарського засобу з натрію гідроксидом виділяється амоніак:

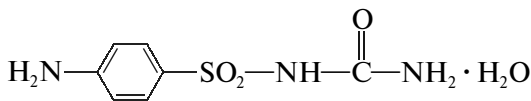


4. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

**Кількісне визначення.** Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів, окрім алкаліметрії.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

### Уросульфан (Urosulfanum) Sulfacarbamide\*

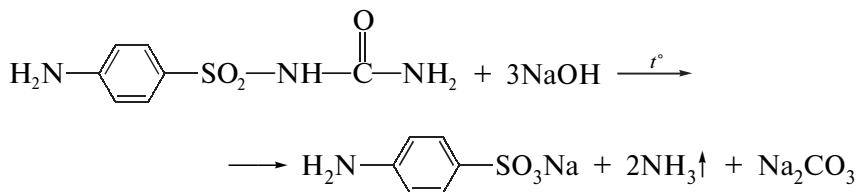


*n*-Амінобензолсульфонілсечовина

**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.

**Тотожність.** 1. Плав фіолетово-червоного кольору, відчувається запах амоніаку (розкладання сечовини).

2. При нагріванні з натрію гідроксидом виділяється амоніак:



3. При нагріванні з 5 %-вим розчином натрію нітриту з'являється рубіново-червоне забарвлення (відмінність від сульгіну та решти сульфаніламідних засобів).

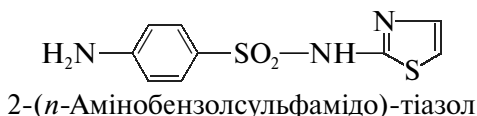
4. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

**Кількісне визначення.** Метод нітритометрії і перераховані вище.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

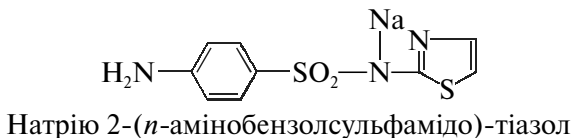
### Норсульфазол (Norsulfazolom)

#### Sulfathiazole\*



### Норсульфазол-натрій (Norsulfazolom-natrium)

#### Sulfathiazolum natricum\*



**Властивості.** Норсульфазол — білий, інколи з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже малорозчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, розчинний у розведених мінеральних кислотах, розчинах лугів і карбонатів лужних металів.

Норсульфазол-натрій — пластинчаті, блискучі, безбарвні або з ледь жовтуватим відтінком кристали без запаху. Легкорозчинний у воді.

**Тотожність.** 1. З розчином купруму 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 сірководню (гетероциклічний сульфур), який визначають за почорнінням папірця, змоченого розчином плюмбуму (II) ацетату.

4. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

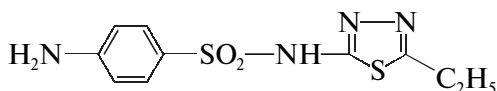
5. Натрієва сіль забарвлює полум'я в жовтий колір (іони  $\text{Na}^+$ ).

**Кількісне визначення.** Нітриметрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У тарі, що вберігає від дії вологи і світла.

### Етазол (Aethazolum)

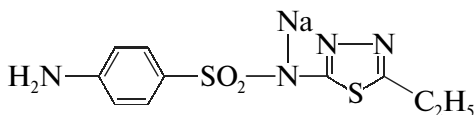
#### Sulfaethidole\*



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.** Этазол — білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок, без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже малорозчинний 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.

**Тотожність.** 1. З розчином купруму сульфату — осад трав'янисто-зеленого кольору, що переходить у чорний.

2. З розчином кобальту хлориду — білий осад.

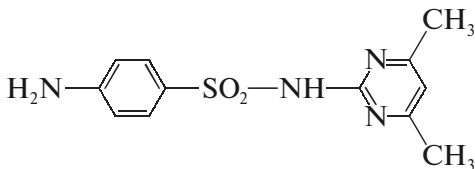
3. Плав темно-бурого кольору, відчувається запах сірководню (гетероциклічний сульфур).

4. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

**Кількісне визначення.** Нітриметрія або інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

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 лугах.

**Тотожність.** 1. З розчином купрум сульфату утворюється осад жовтувато-зеленого кольору, який швидко переходить у коричневий.

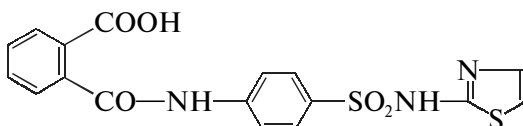
2. З розчином окисненого натрію нітропрусиду утворюється фіолетове забарвлення.

3. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія або інші методи визначення сульфаніламідів.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Фталазол (Phthalazolium)  
Phthalylsulfathiazole\*



2-[*n*-(*o*-Карбоксибензамідо)-бензолсульфамідо]-тіазол

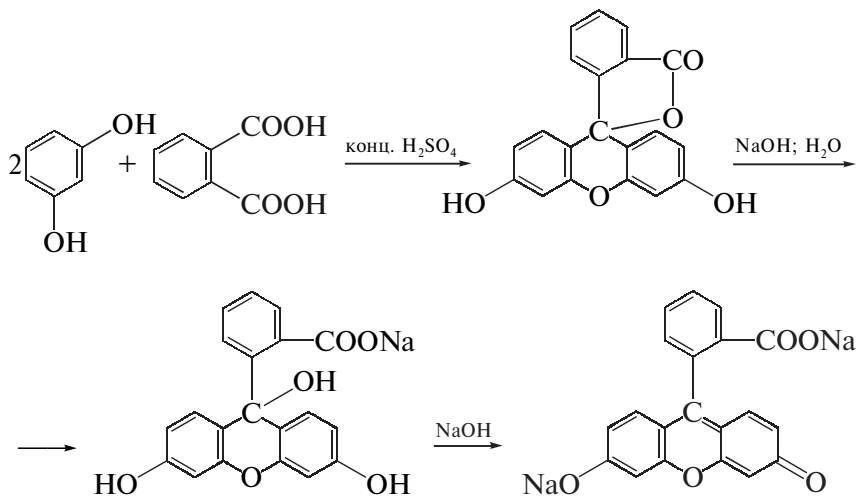
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком порошок. Практично нерозчинний у воді, ефірі і хлороформі, дуже малорозчинний у спирті, розчинний у водних розчинах лугів та карбонатів лужних металів.

**Тотожність.** 1. Не утворює азобарвник у звичайних умовах (після кислотного гідролізу утворюється азобарвник).

2. Не розчиняється в кислотах.

3. У результаті кислотного гідролізу лікарського засобу виділяється фталева кислота, яку можна виявити за реакцією утворення

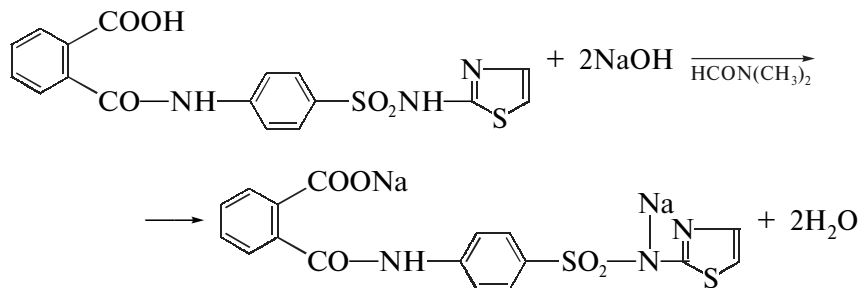
флуоресцеїну. Після нагрівання з резорцином у присутності концентрованої сульфатної кислоти і додавання розчину натрію гідроксиду з'являється яскраво-зелена флуоресценція:



**Специфічні домішки.** 1. Фталева кислота — визначають кількісно методом алкаліметрії.

2. Норсульфазол — визначають кількісно методом нітриметрії.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія в неводному середовищі, індикатор — тимоловий синій,  $E = 1/2M. m$ . Лікарський засіб розчиняють у диметилформаміді, нейтралізованому за тимоловим синім, титрують розчином натрію гідроксиду в суміші метанолу і бензолу:

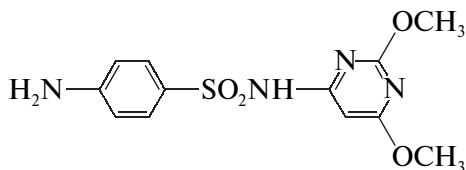


З відсоткового вмісту фталазолу віднімають вміст норсульфазолу, помножений на коефіцієнт 1,58 (відношення молярної маси фталазолу до молярної маси норсульфазолу).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Антибактерійний засіб. Фталазол накопичується в кишечнику, де відбувається його гідроліз із утворенням норсульфазолу. Використовується для лікування гострих кишкових захворювань.

**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 розведеній хлороводневій кислоті та розчинах лугів.

**Тотожність.** 1. З розчином купруму сульфату лікарський засіб утворює аморфний осад брудно-жовтого кольору з зеленим відтінком.

2. З розчином кобальту хлориду утворюється яскраво-рожевий з ліловим відтінком осад.

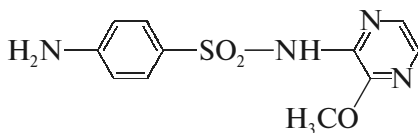
3. Лікарський засіб дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу.

**Кількісне визначення.** Нітритометрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

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

**Застосування.** Антибактерійний засіб тривалої дії.

**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.

**Тотожність.** 1. Ультрафіолетовий спектр лужного розчину лікарського засобу в області від 310 до 340 нм має максимум поглинання при  $325 \pm 2$  нм. Вимірювання проводять у порівнянні з його кислим розчином.

2. УФ-спектр кислого розчину лікарського засобу в області від 275 до 310 нм має максимум поглинання при  $289 \pm 2$  нм. Вимірювання проводять у порівнянні з його лужним розчином.

3. Реакція на первинну ароматичну аміногрупу.

4. З розчином купруму сульфату сульфален утворює осад брудно-зеленого кольору, що переходить у зеленкувато-блакитний.

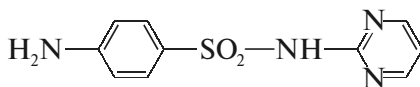
**Сторонні домішки.** Визначають методом тонкошарової хроматографії (ТШХ).

**Кількісне визначення.** Нітриметрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

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

**Застосування.** Антибактерійний засіб надтривалої дії. Період напіввиведення з крові складає в середньому 65 годин. Використовують для лікування органів дихання, жовчовивідних і сечовивідних шляхів.

### Сульфазин (Sulfazinum) Sulfadiazine\*



2-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-піримідин

**Властивості.** Білий, інколи з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху.

Практично нерозчинний у воді, дуже малорозчинний у спирті, розчинний у хлороводневій кислоті і розчинах лугів.

**Тотожність.** 1. З розчином купруму сульфату утворюється брудно-зелений з жовтуватим відтінком осад, що переходить у брудно-бузковий.

2. З розчином кобальту хлориду утворюється бузковий осад.

3. Кристали сульфазину нагрівають у тиглі, накритому годинниковим склом. Сублімат змішують зі спиртовим розчином резорцину і сульфатною кислотою. З'являється червоне забарвлення,

яке від додавання крижаної води і розчину амоніаку переходить у синє або червонувато-синє.

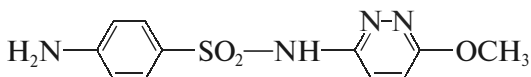
**Кількісне визначення.** Нітриметрія та інші методи визначення сульфаніламідів.

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

**Застосування.** Сульфазин ефективний при інфекціях, викликаних гемолітичним стрептококом, пневмококом, гонококом, стафілококом, кишковою паличкою.

У поєднанні з протималарійними засобами застосовують для лікування стійких до ліків форм малярії.

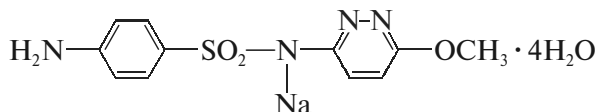
**Сульфапіридазин (Sulfapyridazinum)  
Sulfamethoxypyridazine\***



6-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин

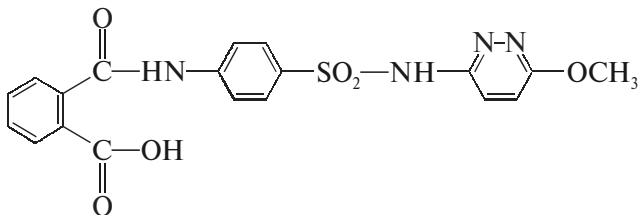
Належить до групи тривало діючих сульфаніламідних засобів.

**Сульфапіридазин-натрій (Sulfapyridazinum-natrium)**



Натрію 6-(*n*-амінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин

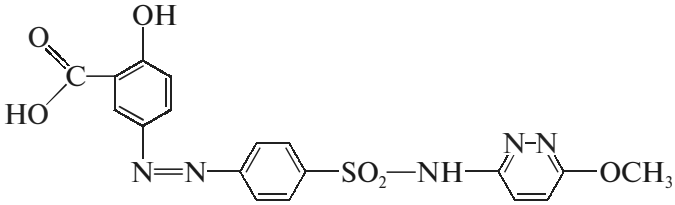
**Фтазин (Phthazinum)**



6-(*n*-Фталіламінобензолсульфамідо)-3-метоксипіридазин

**Застосування.** Для лікування дизентерії, ентероколітів, коліту.

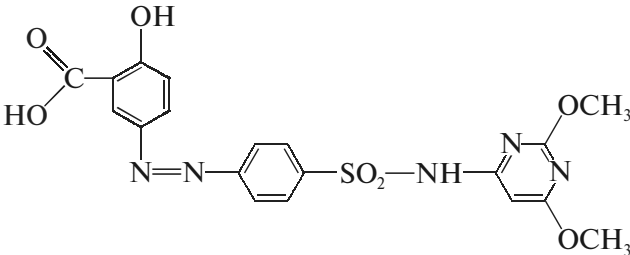
**Салазопіридазин (Salazopyridazinum)**  
**Salazodine\***



5-(*n*-[N-(3-Метоксипіридазиніл-6)-сульфамідо]-  
фенілазо)-саліцилова кислота

**Застосування.** Має антибактерійну і протизапальну дію.  
Використовується при лікуванні неспецифічних виразкових колітів.

**Салазодиметоксин (Salazodimethoxinum)**



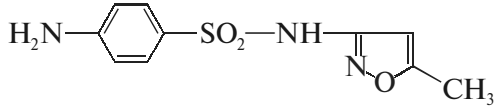
5-{*n*-[(2,4-Диметоксипіримідиніл-6)-сульфамідо]-фенілазо}-  
саліцилова кислота

**Застосування.** Виявляє антибактерійну і протизапальну дію.  
Використовується при лікуванні неспецифічних виразкових колітів.

**Бактрим (Bactrim)**  
**Co-Trimoxazole\***  
**Бісептол**

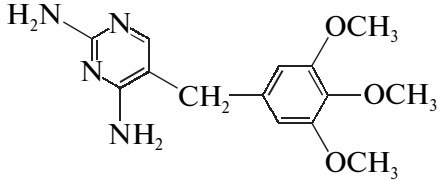
Комбінований лікарський засіб, що містить дві діючі речовини:  
сульфаметоксазол і похідну діамінопіримідину — триметоприм.

### Сульфаметоксазол



3-(*n*-Амінобензолсульфамідо)-5-метилізоксазол

### Триметоприм



2,4-Діаміно-5-(3,4,5-триметоксибензил)-піримідин

**Застосування.** Бактрим найбільш ефективний при інфекціях дихальних і сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту, хірургічних інфекціях.

Аналогічний бактриму за фармакологічною дією сульфатон (*Sulfatonum*), містить сульфонометоксин і триметоприм.

## ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

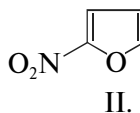
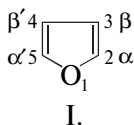
Гетероциклічними сполуками називають органічні речовини, що містять цикли, до складу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів — гетероатомів.

Найчастіше гетероатомами є нітроген, кисень та сульфур.

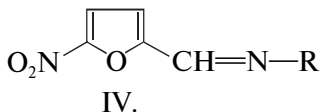
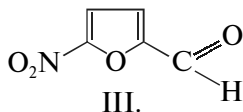
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

#### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ФУРАНУ

Фуран (I) — 5-членний гетероцикл з одним атомом кисню.

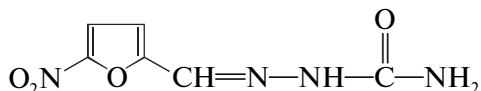


У медичній практиці застосовуються похідні нітрофурану (II), серед яких виділяється група синтетичних похідних 5-нітрофур-фурулу (III) загальної формули (IV):



У медицині широко застосовуються фурацилін, фурадонін, фуразолідон. Схожі за будовою, ці лікарські речовини мають подібні фізичні і хімічні властивості.

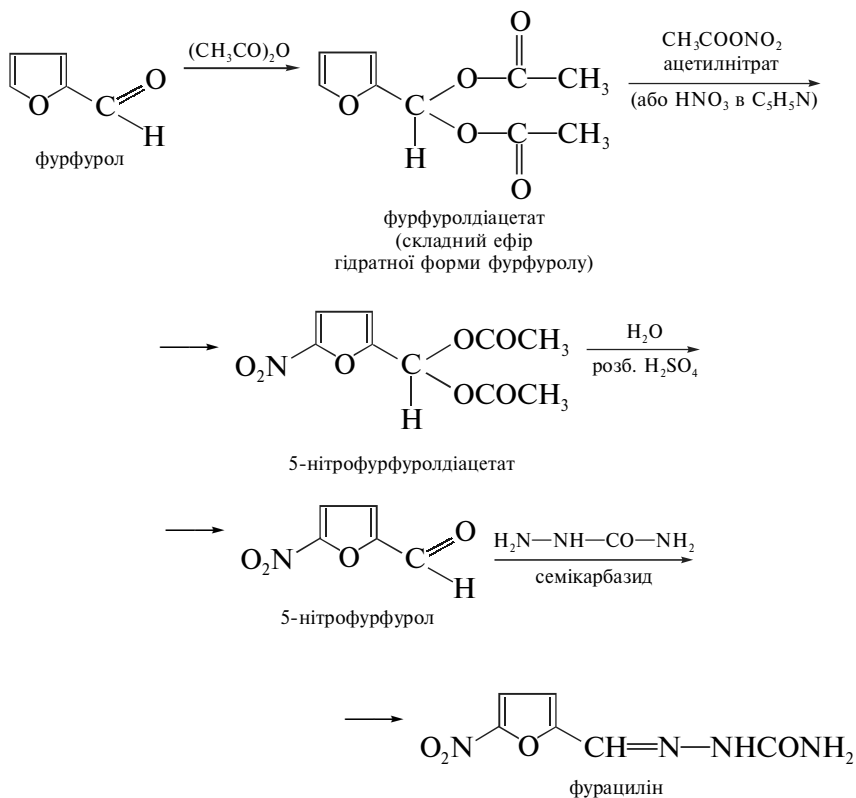
## Фурацилін (Furacilinum) Nitrofural\*



5-Нітрофурфуролу семікарбазон

**Властивості.** Дрібнокристалічний порошок жовтого або зеленкувато-жовтого кольору, без запаху, гіркий на смак. Дуже малорозчинний у воді (1 : 4200, у присутності NaCl розчинність збільшується), малорозчинний у спирті (1 : 590), практично нерозчинний в ефірі, розчинний у розчинах лугів.

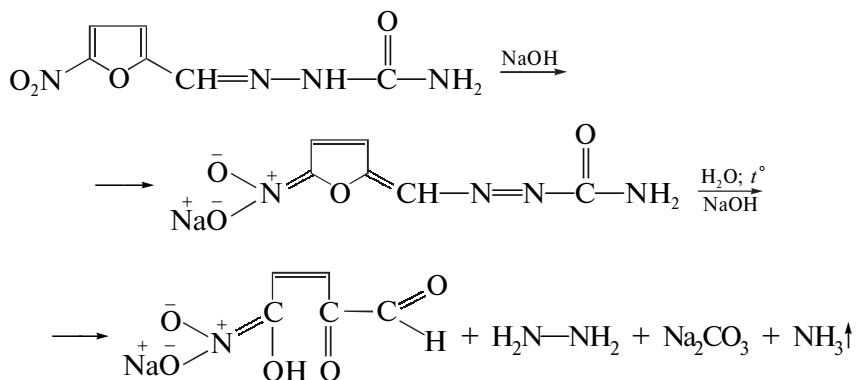
**Здобування.** Вихідною речовиною для синтезу фурациліну та інших лікарських засобів групи 5-нітрофурану є фурфурол, який отримують у результаті гідролісної переробки відходів деревини, соломи, лушпиння соняшника та іншої пентозановмісної сировини. Синтез проводять у декілька стадій:



Похідні фурану — ацидофобні речовини, тому для нітрування фурфуролу застосовують не нітратну кислоту, а ацетилнітрат або суміш нітратної кислоти і піридину.

**Тотожність.** 1. При розчиненні наважки речовини в суміші рівних об'ємів води і розчину лугу з'являється помаранчево-червоне забарвлення, що можна пояснити утворенням солі ацинітроформи.

Інші речовини з цієї групи також взаємодіють з лугами, утворюючи забарвлені розчини, тому ця реакція є для них груповою. Нагрівання одержаного лужного розчину фурациліну призводить до виділення амоніаку, який виявляють за запахом або за посинінням вологого червоного лакмусового папірця. Припускають, що реакція протікає за схемою:

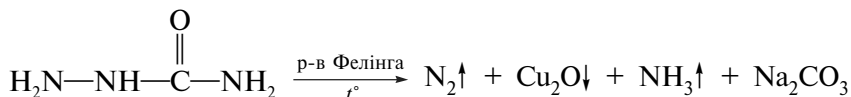


2. Визначають температуру плавлення: 230—236° С (з розкладанням).

У літературі описані також інші реакції тотожності похідних 5-нітрофурану, які супроводжуються утворенням забарвлених продуктів. Фурацилін у цих реакціях утворює такі забарвлення:

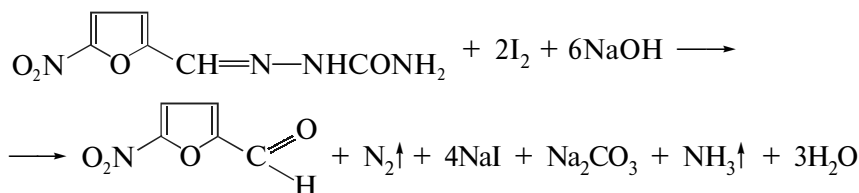
Реактив	Спостереження
95 %-вий етанол, 10 %-вий розчин $\text{CuSO}_4$ , 10 %-вий розчин $\text{NaOH}$	Темно-червоне забарвлення та осад
Пергідроль, 30 %-вий розчин $\text{NaOH}$	Блідо-жовте забарвлення
95 %-вий етанол, 5 %-вий розчин нітропрусида натрію	Червоне забарвлення та осад
Реактив Несслера	Червонувато-коричневе забарвлення

**Специфічна домішка.** Семікарбазид. Для його виявлення речовину збовтують з водою і фільтрують. У фільтраті при додаванні реактиву Фелінга семікарбазид визначають, використовуючи його відновні властивості:



Протягом години не повинен випадати червоний осад купруму (I) оксиду (домішка недопустима, розчин повинен мати темно-зелене забарвлення).

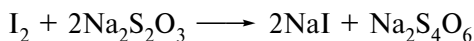
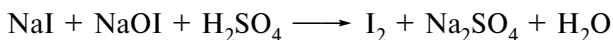
**Кількісне визначення.** 1. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4 M. m.$  Наважку лікарської речовини розчиняють у присутності натрію хлориду у воді в мірній колбі при нагріванні на водяному нагрівнику. До певної кількості розчину додають надлишок титрованого 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 гіпойодиту:



Після підкислення йод, що виділився, відтитровують розчином натрію тіосульфату з мікробюретки:



Паралельно проводять контрольний дослід.

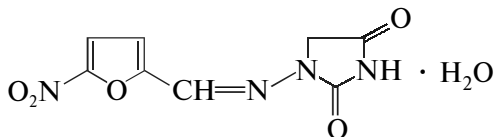
2. Фотоколориметрія, яка полягає у визначенні оптичної густини забарвленого лужного розчину фурациліну.

3. Спектрофотометрія у 50 %-вому розчині сульфатної кислоти.

**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.

**Фурадонін (Furadoninum)**  
**Nitrofurantoinum \***



N-(5-Нітро-2-фурфуриліден)-1-аміногідантоїн

**Властивості.** Жовтий або оранжево-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Дуже малорозчинний у воді і 95 %-вому спирті, малорозчинний в ацетоні.

**Тотожність.** 1. При взаємодії водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється темно-червоне забарвлення.

2. Розчин фурадоніну в диметилформаміді, забарвлений у жовтий колір, при додаванні декількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду забарвлюється в коричнево-жовтий колір.

**Кількісне визначення.** 1. Фотоколориметрія за реакцією з водним розчином лугу.

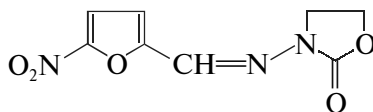
2. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант — розчин натрію метилату в суміші диметилформаміду і діоксану, індикатор — тимоловий синій,  $E = M. m.$

3. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Антибактерійний засіб.

**Фуразолідон (Furasolidonum)**  
**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 малорозчинний у 95 %-вому спирті.

**Тотожність.** 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.

**Кількісне визначення.** 1. Фотоколориметрія за реакцією зі спиртовим розчином КОН.

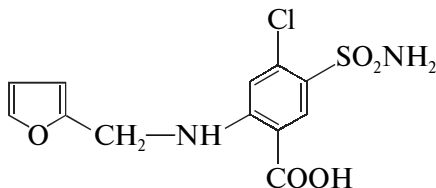
2. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** Антибактерійний та антипротозойний засіб.

### Фуросемід (Furosemidum)

Лазикс

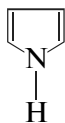


4-Хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантранілова кислота

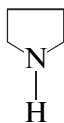
**Застосування.** Діуретичний (салуретичний) засіб.

### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ ПІРОЛУ

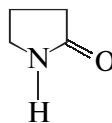
Похідні піролу, які застосовуються в медицині, найчастіше є похідними 2-окспіролідину:



пірол



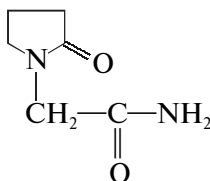
піролідин



2-піролідон

### Пірацетам (Piracetamum)

Ноотропіл



2-Окспіролідінілацетамід

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, легкорозчинний у воді й етанолі, малорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** 1. Відсутність виражених максимумів поглинання в УФ-спектрі 1 %-вого водного розчину в інтервалі 230—350 нм.

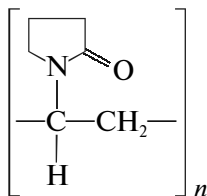
2. Виділення амоніаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду.

**Кількісне визначення.** Модифікований метод К'ельдаля (див. саліциламід).

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

**Застосування.** Психотропний (ноотропний) засіб.

### Полівінілпіролідон (ПВП) (Polivinylypyrrolidonum)

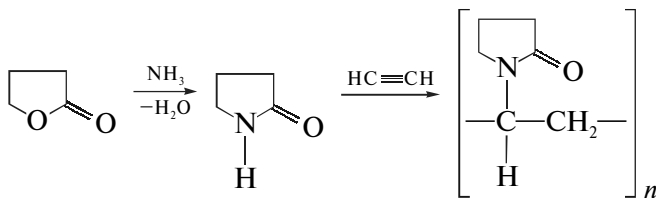


Полімер N-вінілпіролідону

Входить до складу препаратів «Гемодез», «Ентеродез», «Неогемодез», «Глюконеодез».

**Властивості.** Білий або жовтуватий порошок зі слабким специфічним запахом, гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді і розчинах мінеральних кислот, розчинний у спирті, ацетоні, диметилформаміді, хлорпохідних вуглеводнів, нерозчинний в ефірі та аліфатичних вуглеводнях.

**Здобування.** Синтезують з  $\gamma$ -бутиролактону за схемою:



**Тотожність.** 1. З 0,1M розчином йоду утворює осад червоно-коричневого кольору.

2. Осади з реактивами Драгендорфа, Несслера (реакція на третинний азот).

3. Визначення молекулярної маси ПВП.

**Кількісне визначення.** Йодометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль. Метод ґрунтується на утворенні у водно-спир-

товому середовищі в присутності натрію ацетату комплексів ПВП з йодом.

## 2. Рефрактометрія (ентеродез, гемодез).

У препараті «Гемодез» кількісно визначають вміст кальцію — комплексонометрично, калію — методом полуменевої фотометрії, хлоридів — аргентометрично.

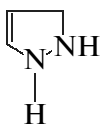
**Зберігання.** 15 %-вий розчин ПВП для ін'єкцій і гемодез зберігають при температурі від 0 до +20 °С, ентеродез — від -10 до +30 °С.

**Застосування.** 3—5 %-ві розчини ПВП з молекулярною масою 30000—40000 застосовують як замітник плазми крові.

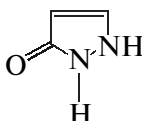
Здатність низькомолекулярних ПВП утворювати комплекси з токсичними речовинами, які швидко виводяться з організму, використовується для дезінтоксикації. З цією метою призначають: ентеродез (*Enterodesum*), *М. м.* ПВП  $12600 \pm 2700$  (порошок) для внутрішнього вживання; гемодез (*Haemodesum*) — водно-сольовий розчин, що містить 6 % ПВП (*М. м.*  $12600 \pm 2700$ ) та іони  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ; неогемодез (*Neohaemodesum*), який відрізняється від гемодезу молекулярною масою ПВП ( $8000 \pm 2000$ ), — для парентерального введення.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ

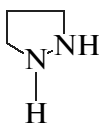
У медицині застосовуються як анальгетики, протизапальні та жарознижувальні засоби похідні піразоліну та піразолідину:



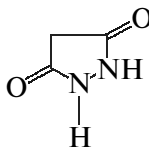
піразолін



піразолон-5



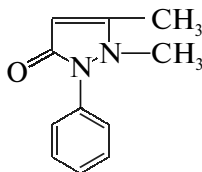
піразолідин



піразолідиндіон

До похідних піразолону-5 належать антипірін та анальгін, а до похідних піразолідиндіону — бутадіон.

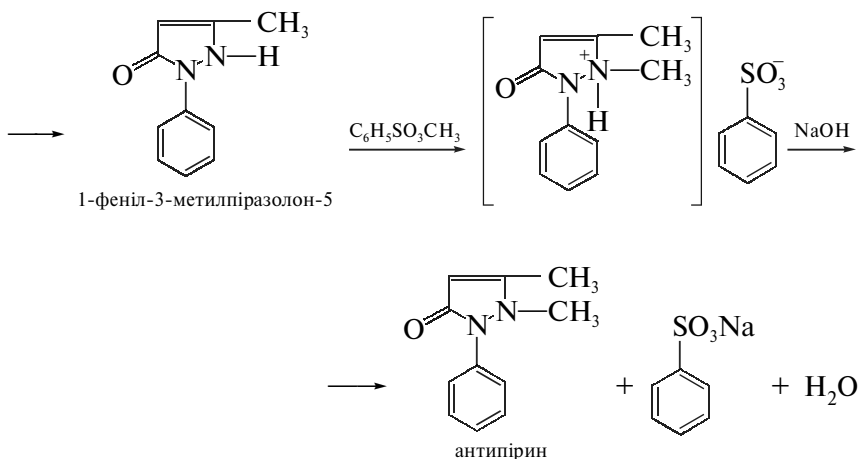
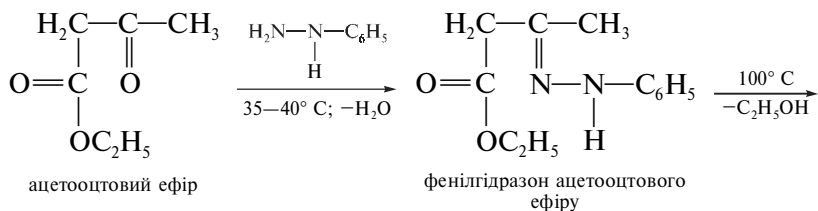
**Антипірин (Antipyrimum)**  
**Phenazone\***



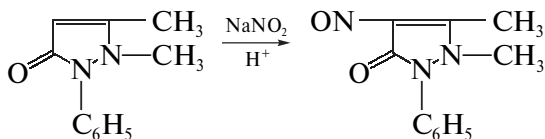
1-Феніл-2,3-диметилпіразолон-5

**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, хлороформі, важкорозчинний в ефірі.

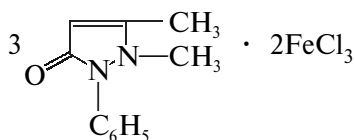
**Здобування.** Уперше антипірин синтезовано Кнорром у 1883 році. Отримують його при конденсації ацетоцтового ефіру з фенілгідразином з подальшим метилюванням продукту конденсації метиловим ефіром бензолсульфоїкислоти за схемою:



**Тотожність.** 1. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі утворюється нітрозоантипірин смарагдово-зеленого кольору:

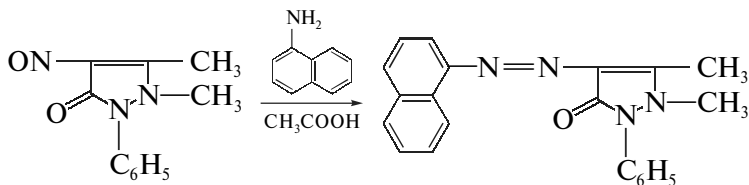


2. Розчин антипірину від додавання феруму (III) хлориду забарвлюється в інтенсивний червоний колір внаслідок утворення комплексу ферипірину:



3. Визначають температуру плавлення (110—113° С).

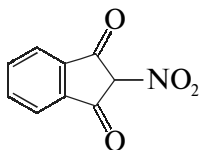
4. Утворення піразолонового барвника. Спочатку отримують нітрузоантипирин, який з розчином  $\alpha$ -нафтиламіну дає фіолетово-червоне забарвлення:



Серед похідних піразолу цю реакцію дає тільки антипирин.

5. Із загальноалкалоїдними реагентами антипирин утворює осад (наявність третинного азоту).

6. Специфічною і дуже чутливою реакцією на антипирин є реакція з 2-нітроіндантіоном (1:20000):

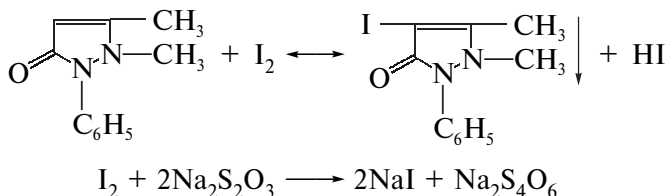


При цьому утворюється оранжеве забарвлення, що зникає від додавання амоніаку.

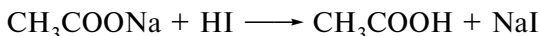
**Специфічна домішка.** Недопустимою специфічною домішкою в антипірині є натрію бензолсульфонат, який виявляють за розчиненням речовини в дихлоретані — розчин має бути безбарвним і прозорим.

**Кількісне визначення.** Йодометрія, зворотне титрування з контрольним дослідом, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2 M. m.$

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 йодоводневої кислоти, яка може окиснюватися киснем повітря до вільного йоду, а також для попередження зворотності процесу йодування:

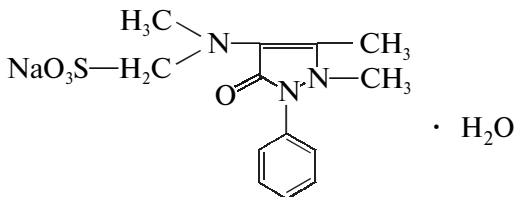


Йодопірин, що утворюється, нерозчинний у воді і може адсорбувати на своїй поверхні деяку кількість вільного йоду, у зв'язку з чим для розчинення осаду додають хлороформ.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Болезаспокійливий, жарознижувальний і проти-запальний засіб. При місцевому застосуванні (10—20 %-ві розчини) виявляє деяку кровоспинну дію (носова, паренхіматозна кровотечі).

**Анальгін (Analginum)  
Metamizole Sodium \***

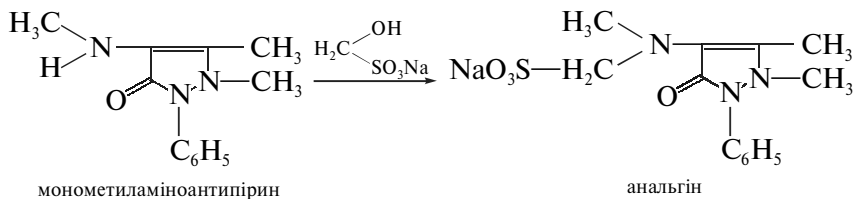


1-Феніл-2,3-диметил-4-метиламінопіразолон-5-N-метансульфонат натрію, моногідрат

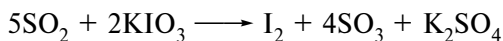
**Властивості.** Білий або білий з ледве помітним жовтуватим відтінком голчатий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. У присутності вологи розкладається. Водні розчини при

стоянні жовтіють. Розчинний в 1,5 частинах води, 160 частинах 95 %-вого спирту, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі та ацетоні.

**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:

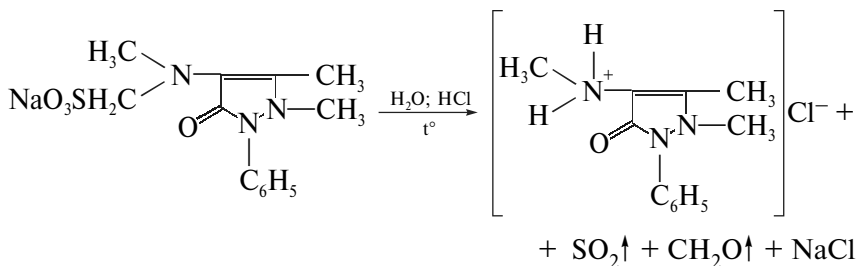


**Тотожність.** 1. Підкислений спиртовий розчин речовини при додаванні розчину калію йодату забарвлюється в малиновий колір (проміжні продукти окиснення), а при подальшому додаванні реактиву забарвлення посилюється і виділяється бурий осад йоду:



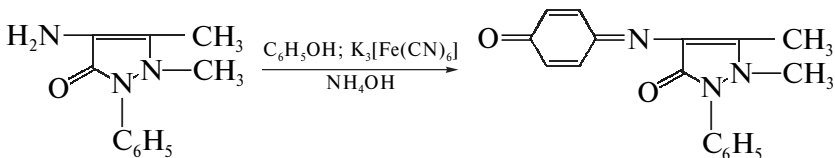
З іншими окисниками ( $\text{FeCl}_3$ , хлорне вапно,  $\text{HNO}_3$  конц.) анальгін також утворює забарвлені продукти окиснення.

2. При нагріванні анальгіну з розбавленою хлороводневою кислотою відчувається запах формальдегіду і  $\text{SO}_2$  (відмінність від антипірину):



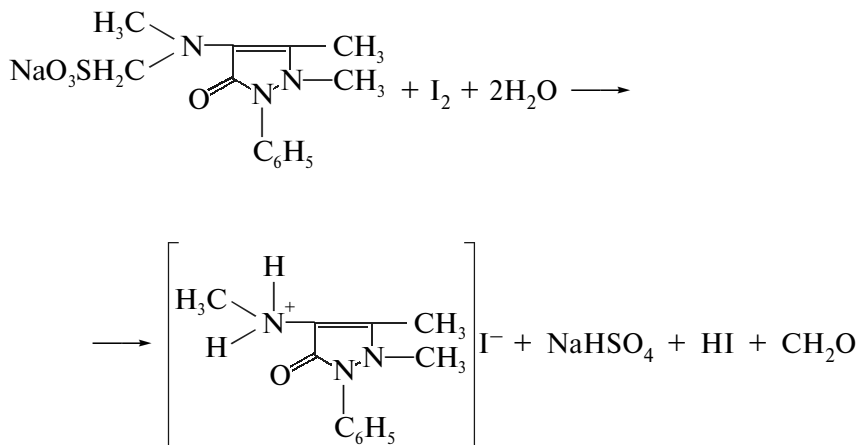
3. Випробування на іони  $\text{Na}^+$  (забарвлення полум'я).

**Специфічна домішка.** 4-Аміноантипирин. Виявляють у водно-спиртовому розчині лікарської речовини при додаванні фенолу і калію гексаціаноферату (III):



Розчин має бути світло-зеленим і не повинен набувати оранжевого або рожевого кольору (відтінку), зумовленого утворенням барвника.

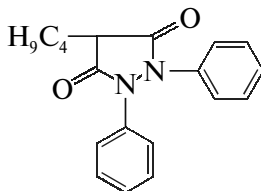
**Кількісне визначення.** Йодометрія, пряме титрування без індикатору,  $E = 1/2 M. m.$  Підкислений розчин речовини титрують розчином йоду до появи жовтого забарвлення, що не зникає протягом 30 секунд:



**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** За активністю та швидкістю дії анальгін перевищує антипирин. 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.

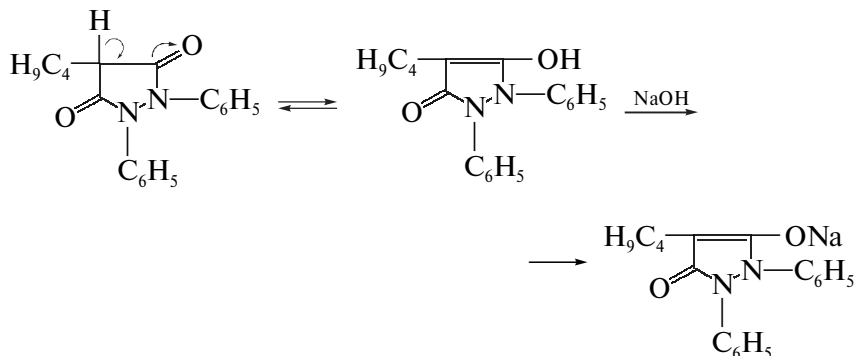
### Бутадіон (Butadionum) Phenylbutazone \*



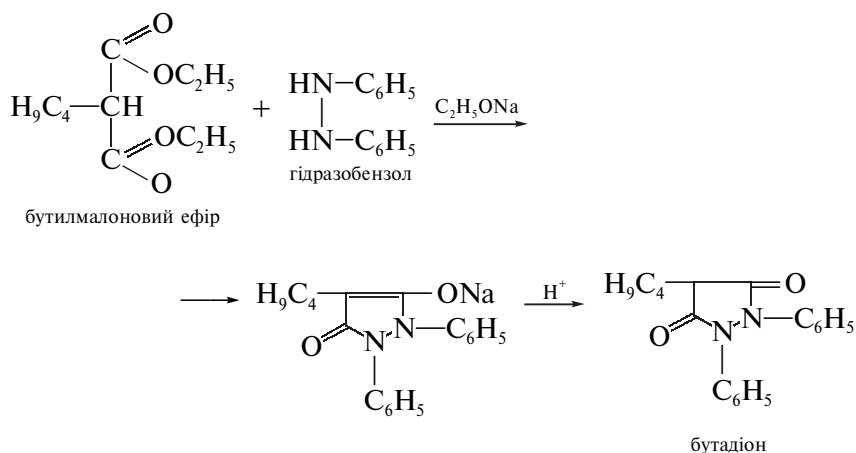
1,2-Дифеніл-4-бутилпіразолідиндіон-3,5

**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 розбавлених кислотах. Роз-

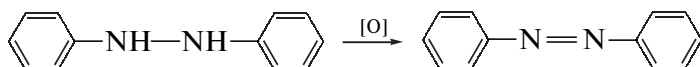
чинність бутадіону в лугах пояснюється його кислотними властивостями, зумовленими здатністю до кето-енольної таутомерії:



**Здобування.** Конденсацією *n*-бутилмалонового ефіру з гідразобензолом у присутності натрію етилату:

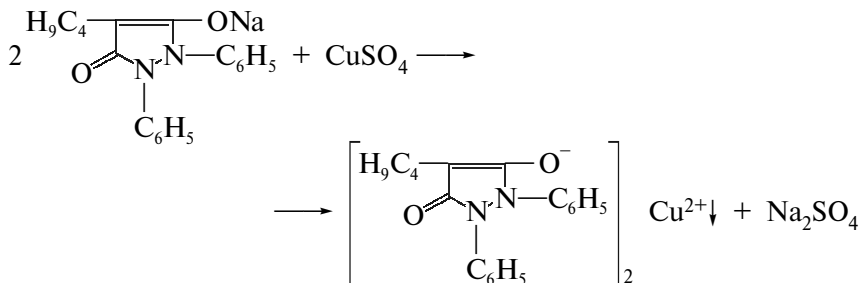


**Тотожність. 1.** При окисненні розчином натрію нітриту в концентрованій сульфатній кислоті з'являється оранжеве забарвлення, яке переходить у вишневе. Одночасно спостерігається виділення бульбашок газу. В жорстких умовах бутадіон як похідна гідразобензолу окиснюється до похідних азобензолу:



2. З розчинами солей важких металів речовина утворює нерозчинні забарвлені солі. Після нейтралізації лугом бутадіон з розчи-

ном купрумy сульфату дає осад сіруватого кольору, який переходить у блідо-голубий:



3. Визначають температуру плавлення (104—107 °С).

**Специфічна домішка.** Гідробензол — недопустима домішка. Виявляють окисненням  $\text{FeCl}_3$  в концентрованій сульфатній кислоті. Не повинно з'являтися вишнево-червоне забарвлення.

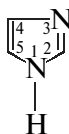
**Кількісне визначення.** Алкаліметрія в середовищі ацетону, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. m.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Болезаспокійливий, протизапальний і жарознижувальний засіб.

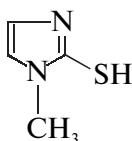
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ

Імідазол — п'ятичленний гетероцикл з двома атомами нітрогену, розташованими в положеннях 1, 3:



Серед лікарських засобів, похідних імідазолу, в медичній практиці застосовують зокрема мерказоліл, метронідазол.

#### Мерказоліл (Mercazololum) Tiamazolum \*



1-Метил-2-меркаптоімідазол

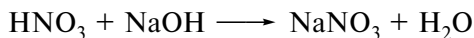
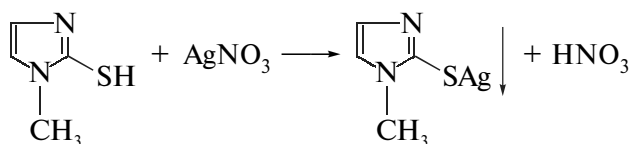
**Властивості.** Білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, етанолі, хлороформі, малорозчинний в ефірі.

**Тотожність.** 1. Утворення меркаптидів із солями важких металів: з аргентуму нітратом — білий осад; з купруму сульфатом — сіро-синій; з плюмбуму ацетатом — жовтий.

2. При взаємодії лужного розчину мерказолілу з натрію нітропрусидом з'являється жовте забарвлення, яке переходить у зелене, а після додавання оцтової кислоти — у блакитне.

3. З амонію ванадатом — синьо-зелене забарвлення.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія за замісником, пряме титрування, індикатор — бромтимоловий синій,  $E = M. m.$  Метод полягає в утворенні срібної солі при взаємодії з аргентуму нітратом і титруванні нітратної кислоти, яка звільнилася, розчином натрію гідроксиду:

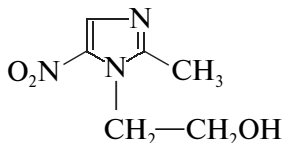


**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла, в сухому місці.

**Застосування.** Антитиреоїдний засіб.

### Метронідазол (Metronidazolium)

Flagyl \*



1-(β-Оксіетил)-2-метил-5-нітроімідазол

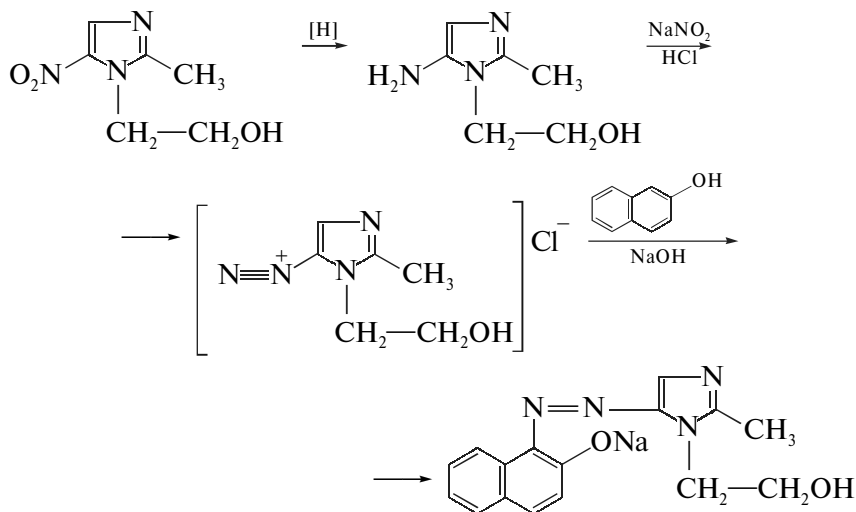
**Властивості.** Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Малорозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі.

**Тотожність.** 1. Максимум світлопоглинання УФ-спектра 0,001 %-вого спиртового розчину — при 312 нм; питомий показник поглинання має бути  $E_{1\text{ см}}^{1\%} = 515\text{—}548$ .

2. При нагріванні з 4 %-вим розчином натрію гідроксиду з'являється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні хлороводневої кислоти, а при підлученні виникає знову.

3. Температура 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,  $E = M. m.$

2. УФ-спектрофотометрія.

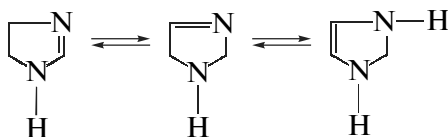
3. Фотоколориметрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антипротозойний засіб широкого спектра дії. Антибактерійний засіб для лікування анаеробних інфекцій. Застосовують також для лікування виразки шлунка і для сенсibiliзації до спиртних напоїв при алкоголізмі.

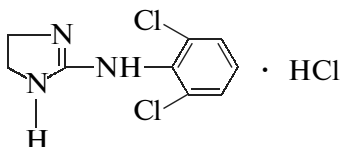
## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛІНУ

Імідазолін — частково гідрований імідазол, може існувати в декількох таутомерних формах:



До лікарських засобів, похідних імідазоліну, належить клофелін.

**Клофелін (Clophelinum)**  
**Catapresan \*, Clonidini hydrochloridum**



2-(2', 6'-Дихлорфеніламіно)-імідазоліну гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, розчинний у воді, етанолі, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

**Тотожність.** 1. УФ-спектр 0,02 %-вого водного розчину повинен мати два максимуми поглинання: при  $272 \pm 2$  і  $280 \pm 2$  нм.

2. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі (суміш оцтового ангідриду і мурашиної кислоти) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

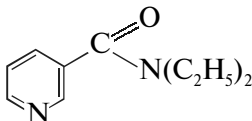
**Застосування.** Гіпотензивний засіб.

**ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ШЕСТИЧЛЕННИХ  
ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

**ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ПІРИДИНУ**

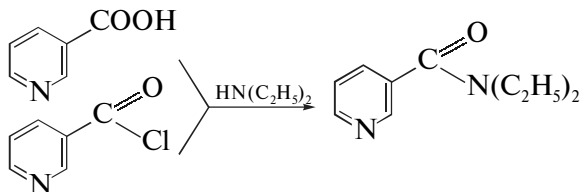
До лікарських речовин цієї групи належать похідні піридин-карбонових кислот — нікотинової та ізонікотинової.

**Діетиламід нікотинової кислоти**  
**(Diaethylamidum acidi nicotinic)**  
**Nicethamidum\***

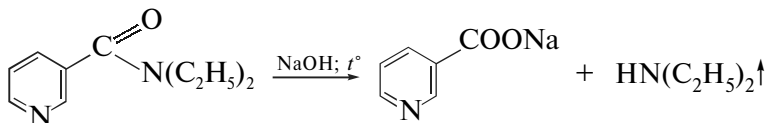


**Властивості.** Безбарвна або ледь жовтувата масляниста рідина зі слабким своєрідним запахом. Змішується з водою, 95 %-вим спиртом, ефіром і хлороформом у будь-яких співвідношеннях.

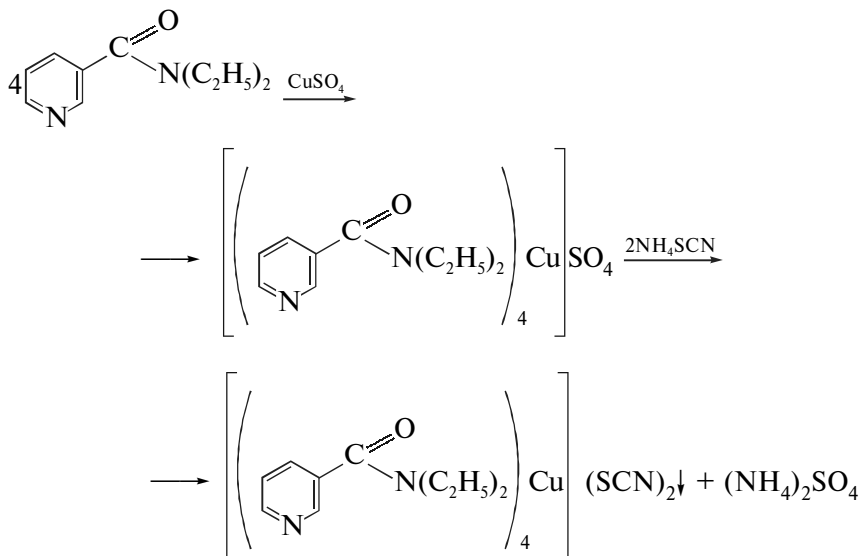
**Здобування.** Синтезують взаємодією нікотинової кислоти або її хлорангідриду з діетиламіном:



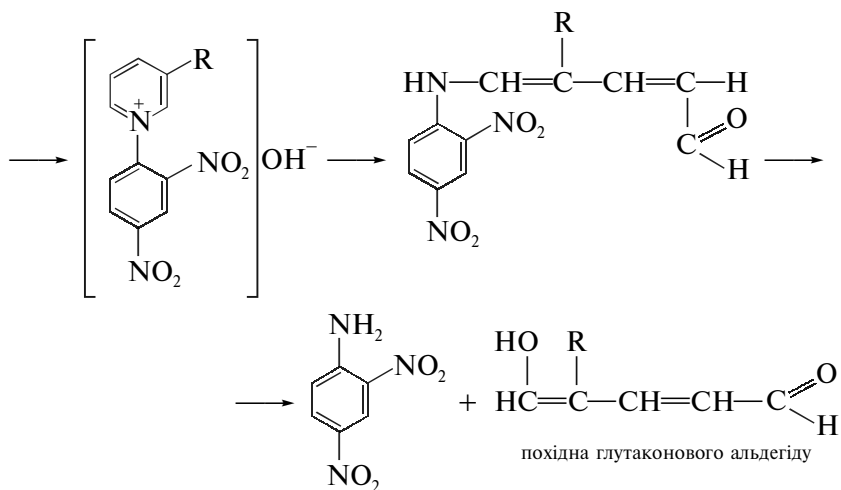
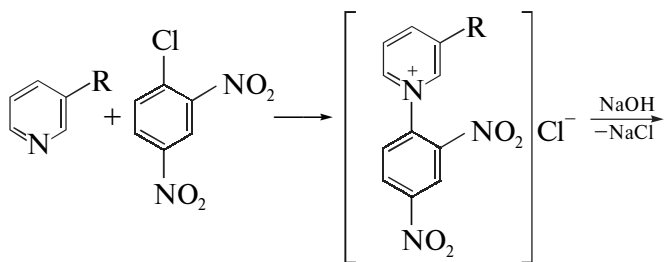
**Тотожність.** 1. При кип'ятінні з розчином лугу виділяється діетиламін, який виявляють за характерним запахом:



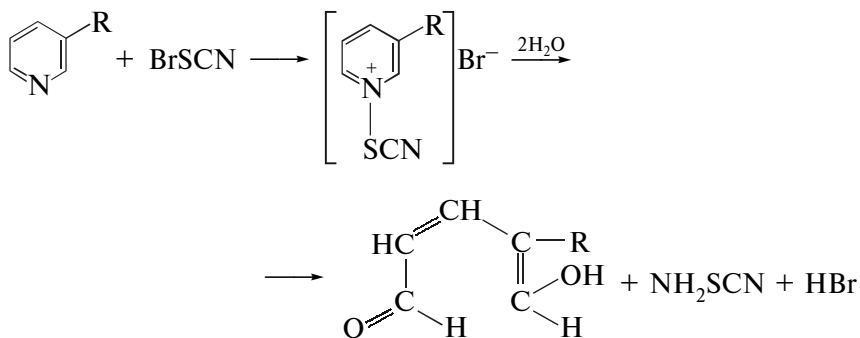
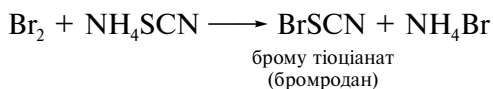
2. З розчином купруму сульфату утворюється синє забарвлення, а при подальшому додаванні амонію тіоціанату випадає яскраво-зелений осад:



3. Речовина 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 у бурувато-червоне:

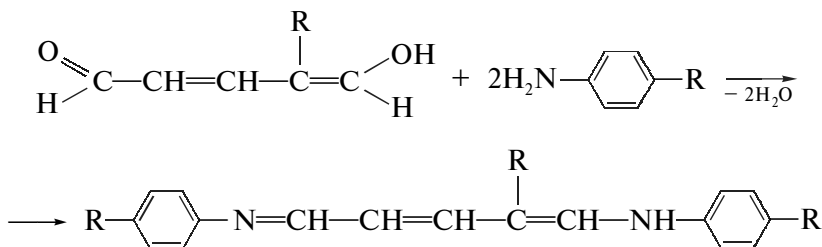


4. Розкриття піридинового кільця відбувається також при взаємодії з бромціаном або роданбромідним реактивом:



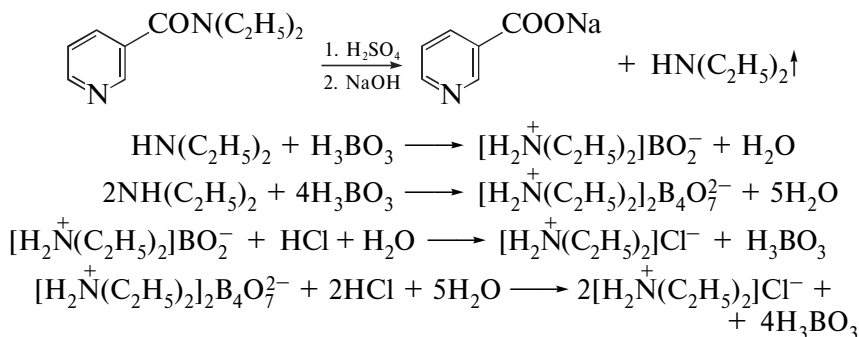
Реакційну суміш нейтралізують розчином натрію гідроксиду.

Похідна глутаконового альдегіду конденсується з первинними ароматичними амінами з утворенням шиффових основ, забарвлених у жовтий, оранжевий або червоний колір:



Визначають також температуру застигання, густина та показник заломлення діетиламіді нікотинової кислоти.

**Кількісне визначення.** Модифікований метод К'ельдаля. Лікарську речовину гідролізують сульфатною кислотою, розчин підлужують, діетиламін відганяють у приймач з борною кислотою і титрують розчином хлороводневої кислоти, індикатор — метиловий червоний і метиленовий синій (2 : 1),  $E = M. m.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** Список Б. Уберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Для приготування кордіаміну.

### Кордіамін (Cordiaminum)

25 %-вий водний розчин діетиламіді нікотинової кислоти.

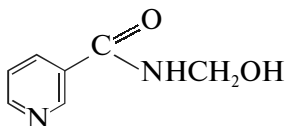
**Тотожність.** Див. діетиламід нікотинової кислоти.

**Кількісне визначення.** Рефрактометрія.

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

**Застосування.** Стимулятор нервової системи, аналептик.

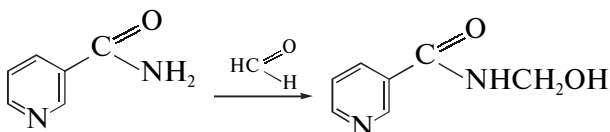
## Нікодин (Nicodinum)



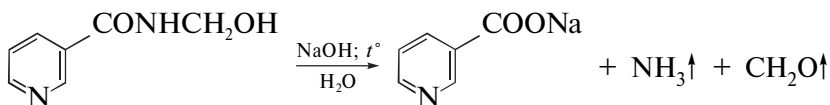
Оксиметиламід нікотинової кислоти

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Розчинний у воді, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Синтезують конденсацією аміду нікотинової кислоти з формальдегідом:



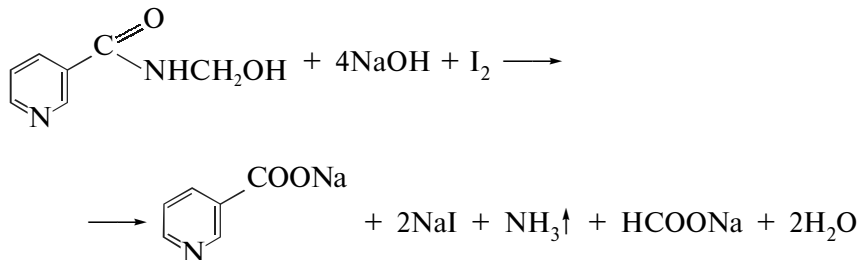
**Тотожність.** 1. При нагріванні розчину нікодину з лугом виділяється амоніак, який виявляють за запахом:



2. Наявність піридинового циклу підтверджують реакцією з 2,4-динітрохлорбензолом (див. діетиламід нікотинової кислоти). Утворюється оранжево-червоне забарвлення.

3. З динатрієвою сіллю хромотропової кислоти в присутності концентрованої сульфатної кислоти нікодин дає червоно-фіолетове забарвлення (реакція на формальдегід. Див. визначення метанолу в етанолі).

**Кількісне визначення.** Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2 M. m.$ :

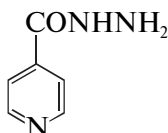


Надлишок йоду після підкислення реакційної суміші відтитрують натрію тіосульфатом. Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла і вологи, при температурі не вище 20 °С.

**Застосування.** Жовчогінний, бактеріостатичний, бактерицидний засіб.

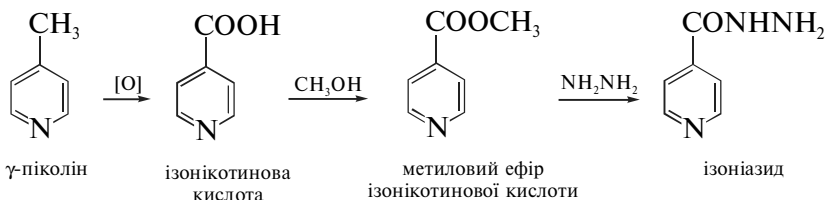
### Ізоніазид (Isoniazidum)



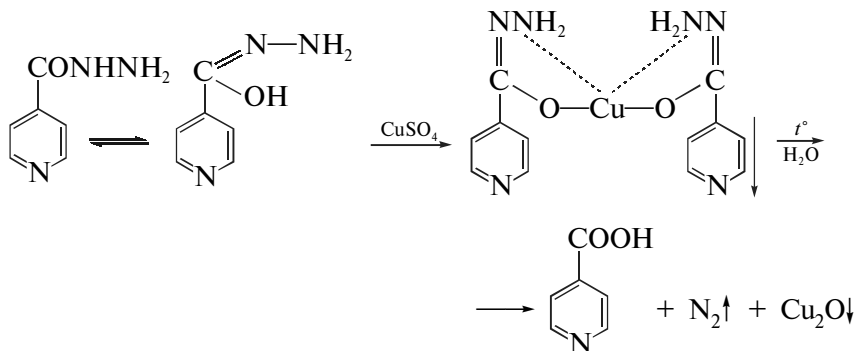
Гідразид ізонікотинової кислоти (ізонікотиноїлідразид)

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже малорозчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

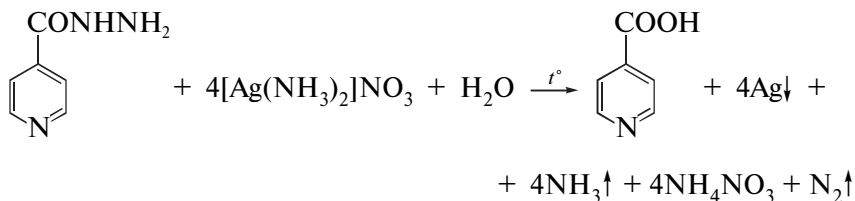
**Здобування.** Здійснюють за такою схемою:



**Тотожність.** 1. З розчином купрум(II) сульфату утворюється блакитне забарвлення й осад; при нагріванні розчин і осад набувають світло-зеленого, а потім жовто-зеленого кольору, спостерігається виділення бульбашок газу:

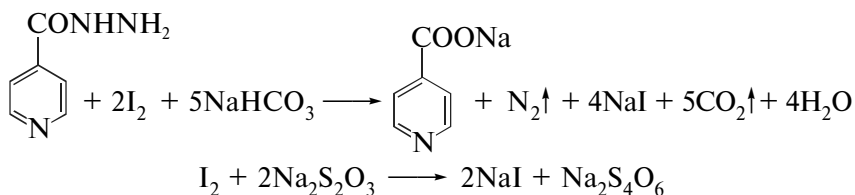


2. З амоніачним розчином аргентуму нітрату ізоніазид утворює спочатку жовтуватий осад, потім — наліт металічного срібла на стінках пробірки:



3. Реакція з 2,4-динітрохлорбензолом — з'являється буро-червоне забарвлення, яке швидко переходить у червоно-коричнєве.

**Кількісне визначення.** Йодометрія в присутності натрію гідрокарбонату, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4$  М. м.:

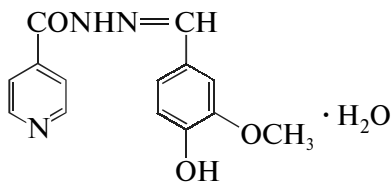


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протитуберкульозний засіб.

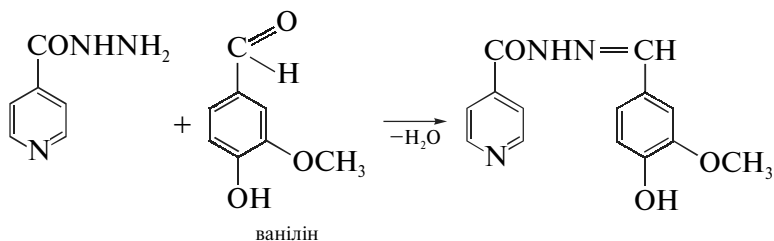
### Фтивазид (Phthivazidum)



3-Метокси-4-оксибензиліденгідрозид ізонікотинової кислоти, гідрат

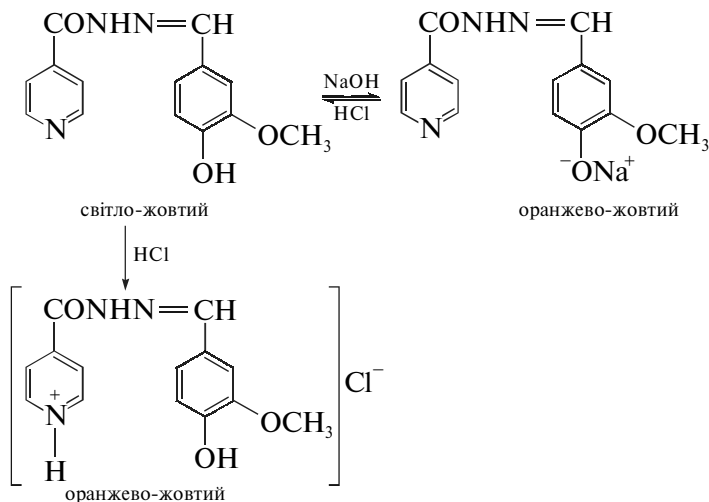
**Властивості.** Світло-жовтий або жовтий дрібнокристалічний порошок зі слабким запахом ваніліну, без смаку. Дуже малорозчинний у воді, малорозчинний у 95 %-вому спирті, легко розчинний у кислотах і розчинах лугів.

**Здобування.** Синтезують фтивазид конденсацією ізоніазиду з ваніліном:

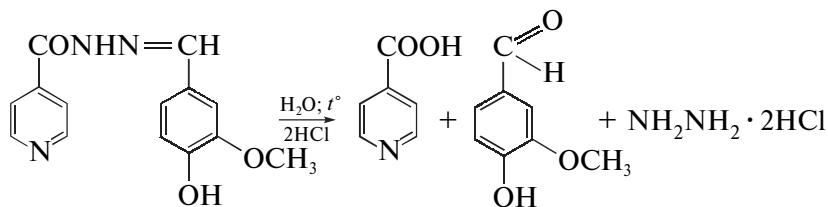


**Тотожність.** 1. Після нагрівання з 2,4-динітрохлорбензолом і додавання лугу утворюється жовтувато-буре забарвлення, що з часом посилюється.

2. При додаванні розчину лугу до спиртового розчину фтивазиду світло-жовте забарвлення змінюється на оранжево-жовте. При поступовому додаванні хлороводневої кислоти розчин стає знову жовтим, а потім оранжево-жовтим (реакція підтверджує амфотерні властивості фтивазиду):

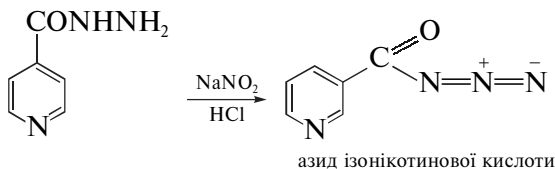


3. При нагріванні фтивазиду з хлороводневою кислотою відчувається запах ваніліну:

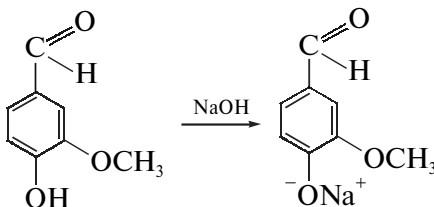


**Специфічні домішки.** Ізоніазид і ванілін.

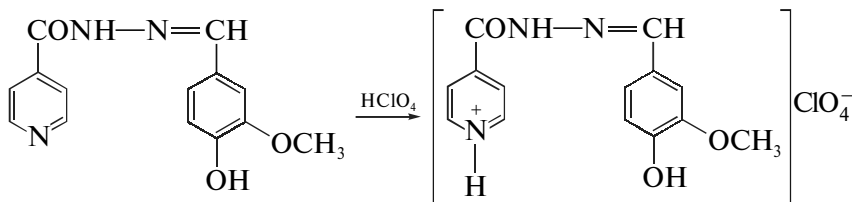
Для виявлення ізоніазиду лікарську речовину збовтують з водою, фільтрують, до фільтрату додають хлороводневу кислоту, розчин натрію нітриту і цією сумішшю змочують йодидхромальний папірець. Відсутність синьої плями означає наявність домішки:



Ванілін визначають у фільтраті після збовтування лікарської речовини з водою. Відсутність забарвлення після підлужування і додавання фенолфталеїну свідчить про наявність домішки:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор — кристалічний фіолетовий. Титрування ведуть до переходу червоно-коричневого забарвлення в сіро-зелене, оскільки солі фтивазиду мають оранжево-жовтий колір,  $E = M. м.$ :



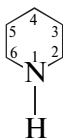
Паралельно проводять контрольний дослід (перехід забарвлення від фіолетового до синього). Вміст перераховують на суху речовину.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Протитуберкульозний засіб.

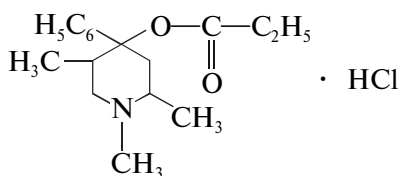
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ПІПЕРИДИНУ

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.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. Утворення пікрату жовтого кольору.

3. Хлороформний розчин лікарської речовини обережно додають по стінках пробірки до реактиву Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті) — на межі двох фаз з'являється кільце червоного кольору.

4. При взаємодії з амонію ванадатом у концентрованій сульфатній кислоті з'являється зелене забарвлення.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$

2. Аргентометрія,  $E = M. m.$

3. Йодометрія, зворотне титрування,  $E = 1/6 M. m.$

4. Алкаліметрія,  $E = M. m.$

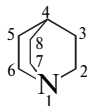
5. УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Анальгетик (наркотичний).

**ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ХІНУКЛІДИНУ**

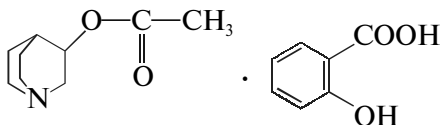
Хінуклідин — 1,4-етилєнпіперидин-(1-азабіцикло-[2,2,2]-октан):



До лікарських засобів, похідних хінуклідину, належать ацеклідин, оксилідин, фенкарол.

## Ацеклідин (Aceclidinum)

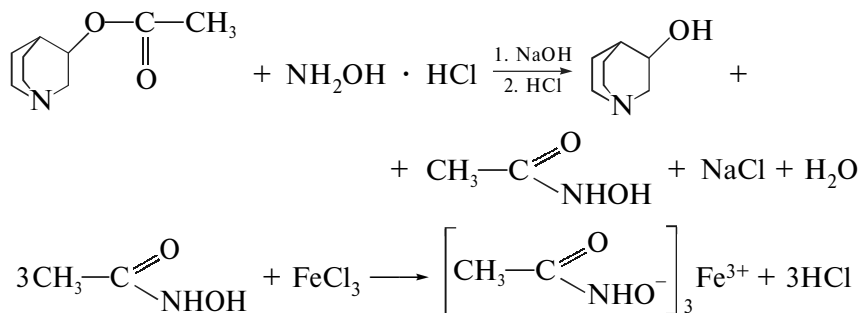
### Aceclidine\*



**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ефірі.

**Тотожність.** 1. До ацеклідину додають цитринову кислоту, оцтовий ангідрид і струшують — з'являється зеленкувато-жовте забарвлення, що переходить у вишнево-червоне.

2. Гідроксамова проба на складноєфірну групу після відділення саліцилової кислоти. Утворюється феруму гідроксамат червоно-бурого кольору:



3. Реакція на саліцилат-іони (фіолетове забарвлення з феруму (III) хлоридом).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$

2. Алкаліметрія за пов'язаною саліциловою кислотою в присутності хлороформу,  $E = M. m.$

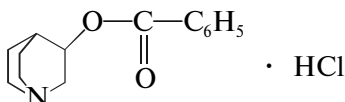
3. Фотоколориметрія (за реакцією гідроксамової проби).

**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у сухому місці.

**Застосування.** Холіноміметичний (міотичний) засіб.

## Оксилідин (Oxylidinum)

### Benzoclidini hydrochloridum\*



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, розчинний в етанолі, практично нерозчинний в ацетоні та ефірі.

**Тотожність.** 1. За температурою плавлення отриманого пікрату (190—195 °С).

2. Утворення феруму гідроксамату темно-фіолетового кольору (гідроксамова проба на складні ефіри).

3. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

4. Визначення температури плавлення речовини (246—250 °С).

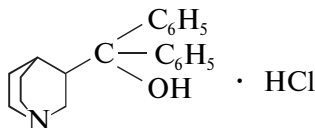
**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. m.$

2. Фотоколориметрія.

**Зберігання.** У тарі, яка вберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Заспокійливий, гіпотензивний засіб.

### Фенкарол (Phencarolum) Quifenadine\*

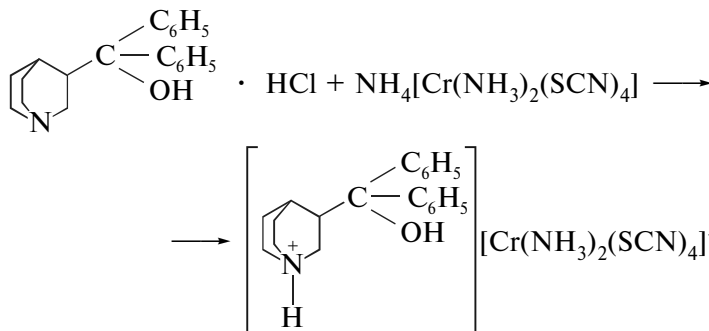


Хінуклідил-3-дифенілкарбінолу гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у воді та етанолі, практично нерозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. Реакція з розчином амонію рейнекату — утворюється осад рожевого кольору, розчинний в ацетоні:



3. Утворення вишнево-коричневого забарвлення з реактивом Маркі (реакція на фенільний радикал).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. m.$

2. УФ-спектрофотометрія.

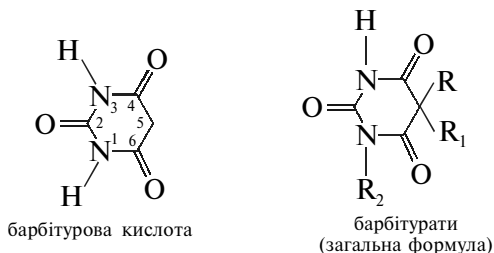
**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці.

**Застосування.** Антигістамінний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ПРИМІДИНУ

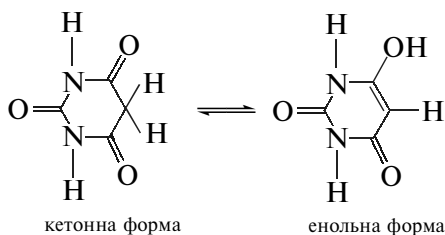
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ БАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ

В основі структури барбітурової кислоти, яку можна розглядати як циклічний уреїд, лежить піримідиновий цикл. Похідні барбітурової кислоти — барбітурати — застосовуються в медицині як снодійні й заспокійливі засоби.

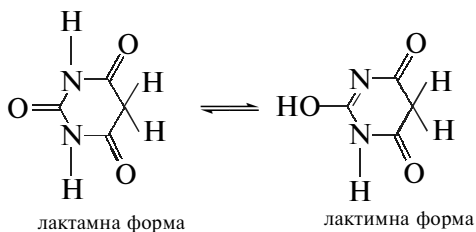


Кислотні властивості барбітурової кислоти зумовлені рухливістю атомів гідрогену метиленової та імідної груп. У зв'язку з цим для барбітурової кислоти характерні два види таутомерії:

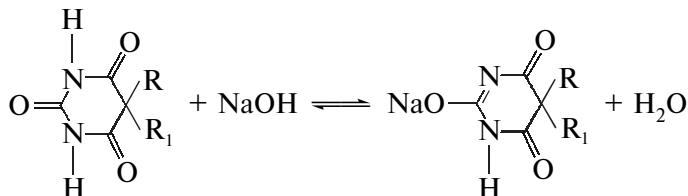
1) кето-енольна, зумовлена рухливістю гідрогену метиленової групи:



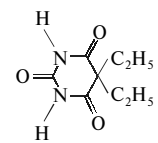
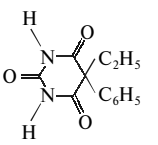
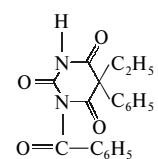
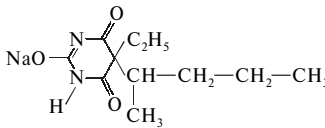
2) лактам-лактимна, зумовлена рухливістю гідрогену імідної групи:

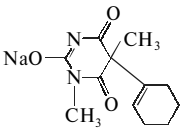
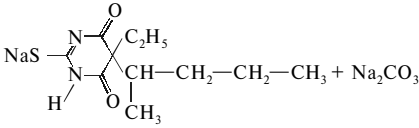


Барбітурова кислота в 5–6 разів сильніша за оцтову. 5-Монозаміщені барбітурової кислоти також досить сильні кислоти (наприклад, 5-етилбарбітурова кислота), а 5,5-дизаміщені (наприклад, 5,5-діетилбарбітурова кислота) — дуже слабкі кислоти, слабші за вугільну кислоту. Кислі властивості барбітуратів дозволяють отримувати сольові форми, які, на відміну від кислотних форм, розчинні у воді:



### Лікарські речовини групи барбітуратів

Лікарська речовина	Хімічна структура, хімічна назва
1	2
Барбітал Barbitalum Barbital*	 <p>5,5-Діетилбарбітурова кислота</p>
Фенобарбітал Phenobarbitalum Luminal*	 <p>5-Етил-5-фенілбарбітурова кислота</p>
Бензонал Benzonalum Benzobarbitalum* Benzobarbital*	 <p>1-Бензоіл-5-етил-5-фенілбарбітурова кислота</p>
Етамінал-натрій Aethaminalum-natrium Nembutal* Pentobarbitalum Natricum*	 <p>Натрію 5-етил-5-(2'-аміл)-барбітурат</p>

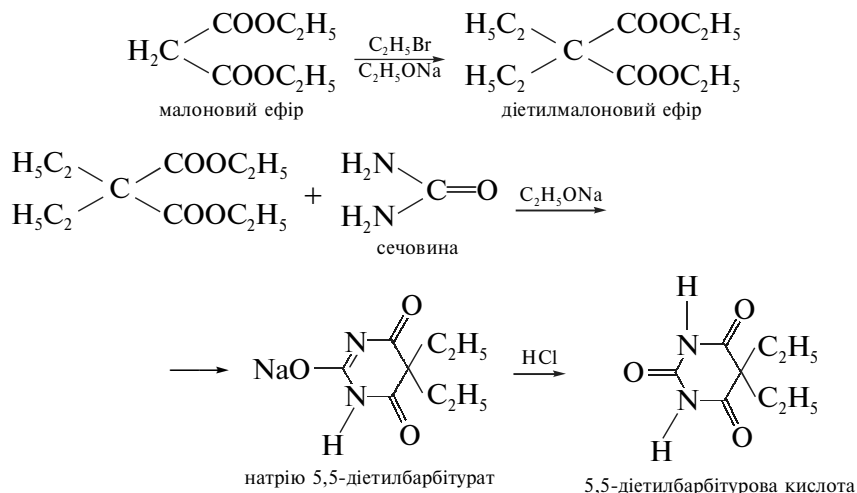
1	2
Гексенал Hexenalum Hexobarbital Sodium* Hexobarbitalum Natricum*	 Натрію 1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-іл)-барбітурат
Тіопентал-натрій Thiopentalum-natrium Thiopentalum Natricum cum Natrii Carbonate* Thiopental Sodium with Sodium Carbonate*	 Суміш натрію 5-етил-5-(2'-аміл)-2-тіобарбітурату з безводним натрію карбонатом

**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 нерозчинні або дуже малорозчинні у воді, розчинні або важкорозчинні в спирті та інших органічних розчинниках, легкорозчинні в розчинах лугів. Барбітурати-солі гігроскопічні, розчинні або легкорозчинні у воді і спирті, практично нерозчинні в ефірі.

**Здобування.** Синтез похідних барбітурової кислоти складається з двох етапів:

- 1) отримання відповідного ефіру малонової кислоти;
- 2) конденсація отриманого ефіру з сечовиною в присутності натрію алкоголяту в розчині абсолютного спирту.

Як приклад можна навести схему синтезу барбіталу:



**Тотожність.** 1. Утворення комплексних солей з катіонами важких металів:

з  $\text{AgNO}_3$  — білий осад;

з  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$  в присутності  $\text{CaCl}_2$  — синьо-фіолетове забарвлення;

з  $\text{CuSO}_4$  в присутності калію гідрокарбонату і карбонату (специфічна реакція):

барбітал — синє забарвлення й осад червоно-бузкового кольору;

фенобарбітал — осад світло-бузкового кольору, що не змінюється при стоянні;

бензонал — сіро-блакитне забарвлення;

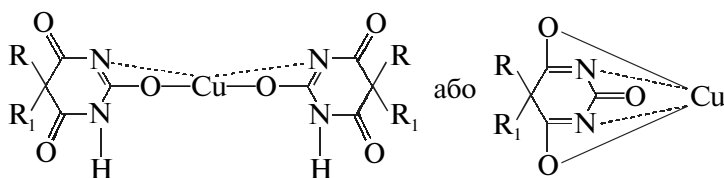
етамінал - натрій — осад блакитного кольору;

гексенал — блакитне забарвлення, що переходить в яскраво-синє, після чого випадає білий осад;

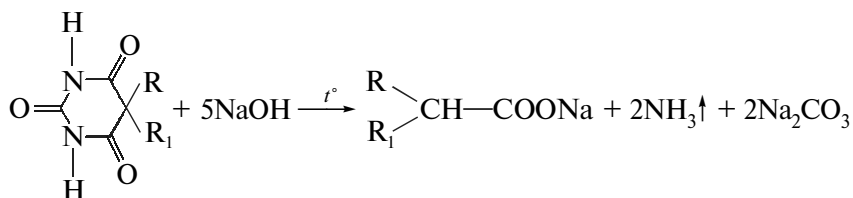
тіопентал - натрій — жовто-зелене забарвлення з зависсю.

Реакції необхідно проводити в нейтральному середовищі (щоб запобігти утворенню осадів гідроксидів металів). Кислотні форми спочатку нейтралізують розчином натрію гідроксиду.

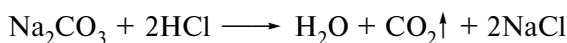
Припускають, що склад комплексів може бути таким:

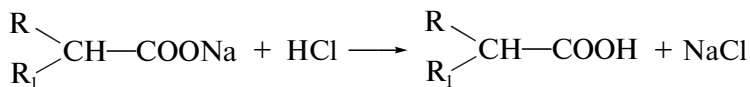


2. Реакція сплавлення з натрію гідроксидом з утворенням солей дизамішених похідних оцтової кислоти, амоніаку і натрію карбонату:



При підкисленні виділяються бульбашки газу  $\text{CO}_2$  і відчувається характерний запах відповідної кислоти:





3. Реакція конденсації:

а) з формальдегідом і концентрованою сульфатною кислотою утворюють:

фенобарбітал, бензонал — рожеве забарвлення;

гексенал — темно-червоне з зеленою флуоресценцією;

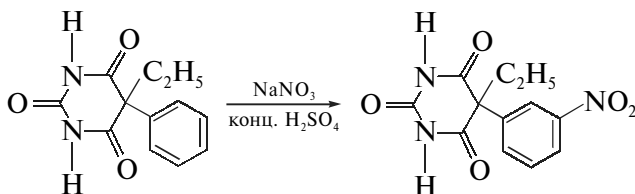
б) з *n*-диметиламінобензальдегідом і концентрованою сульфатною кислотою:

етамінал-натрій — вишнево-червоне забарвлення;

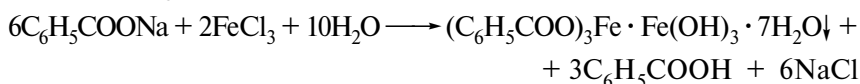
барбітал — жовте.

Специфічні реакції зумовлені наявністю замісників у положеннях 1 і 5.

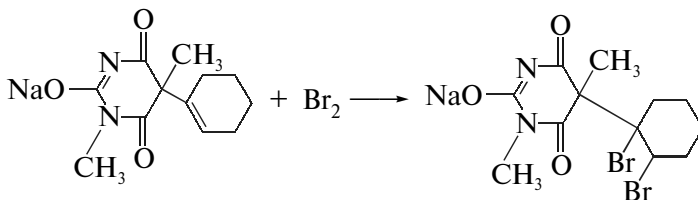
4. При взаємодії з натрію нітратом і концентрованою сульфатною кислотою з'являється жовте забарвлення (реакція на фенільний радикал):



5. Бензонал після лужного гідролізу дає реакцію на бензоатиони (з  $\text{FeCl}_3$  — осад рожево-жовтого кольору):

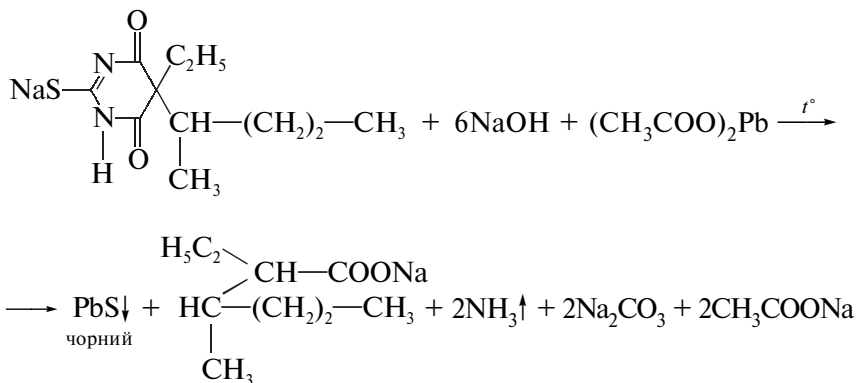


6. Гексенал знебарвлює розчин  $\text{KMnO}_4$  і бромну воду (за рахунок наявності подвійного зв'язку):

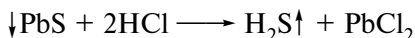


7. Сульфур тіопентал-натрію виявляють:

а) при нагріванні з розчинами свинцю ацетату і натрію гідроксиду:



Після підкислення виділяється сірководень:

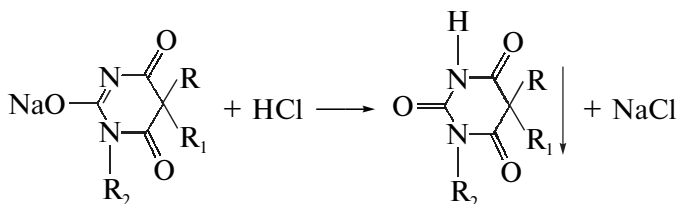


б) реакцією на сульфат-іони після сухої мінералізації з содою і селітрою.

8. Натрієві солі барбітуратів ідентифікують також:

а) за іонами  $\text{Na}^+$ ;

б) за температурою плавлення кислотної форми після додавання  $\text{HCl}$ :



**Специфічні домішки.** У барбіталі і фенobarбіталі, 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:

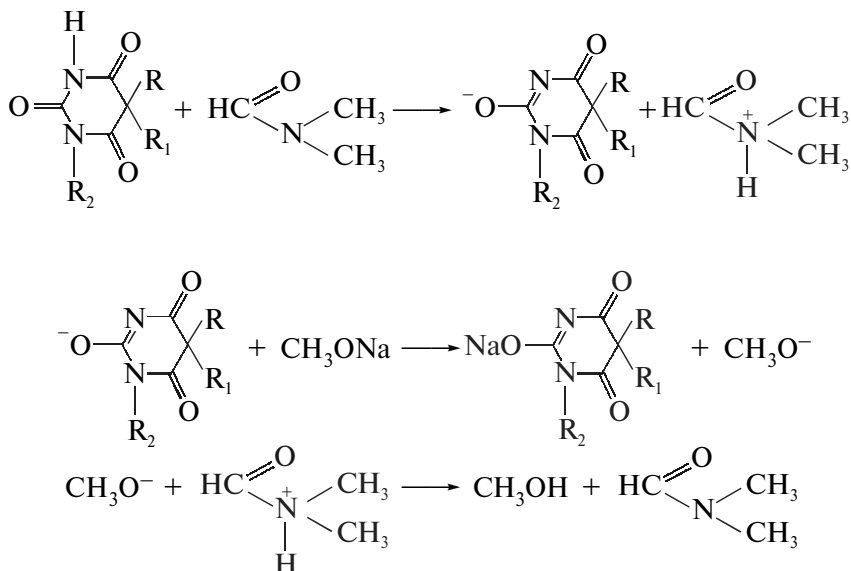
а) вільного лугу (титруванням  $\text{HCl}$ ; індикатор — тимолфталейн);

б) метилового спирту (за реакцією з хромотроповою кислотою).

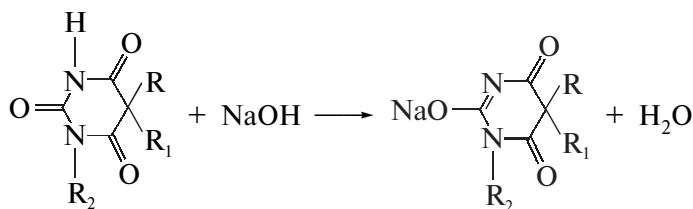
**Кількісне визначення.** 1. Кислотно-основне титрування:

а) алкаліметрія в неводному середовищі для кислотних форм барбітуратів. Наважку речовини розчиняють у диметилформаміді (ДМФА) або суміші диметилформаміду і бензолу, нейтралізовано-

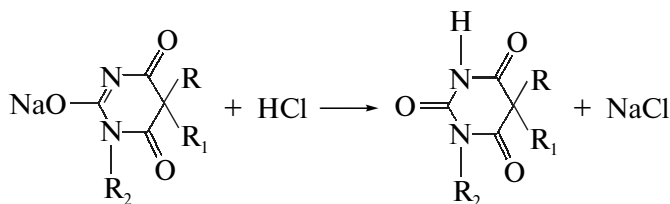
му за тимоловим синім (підсилюють кислотні властивості барбітурату) і титрують розчином натрію метилату або розчином NaOH у суміші метанолу і бензолу, індикатор — тимоловий синій,  $E = M. м.$ :



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,  $E = M. м.$ :



в) ацидиметрія у водному середовищі для натрієвих солей барбітуратів, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = M. м.$ :



При цьому титрується і домішка вільного лугу. Вміст натрієвої солі барбітурату (%) у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$X = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot K_{\text{п}} \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав}} \cdot (100 - \%_{\text{вологи}})} - \%_{\text{лугу}} \cdot K,$$

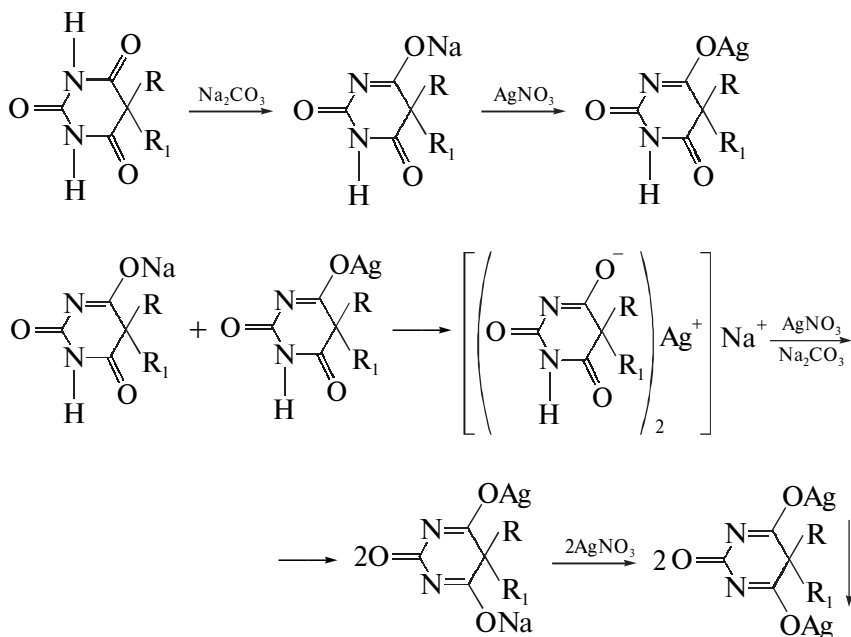
де  $\% \text{ лугу}$  — відсотковий вміст вільного лугу в речовині;

$K$  — коефіцієнт, який розраховують як співвідношення  $M.м.$  солі до  $M.м.$  NaOH.

У тіопентал-натрію ацидиметрично визначають сумарний вміст натрію.

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 речовини (кислотної або сольової форми) розчиняють у 5 %-вому розчині безводного натрію карбонату і титрують розчином аргентуму нітрату без індикатору до появи незникаючої каламуті (двозаміщена сіль),  $E = M.м.$ :



**Зберігання.** У добре закупорених банках. Фенobarбітал і бензонал — у банках 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, до тіопентал-натрію — 5—6 % натрію карбонату.

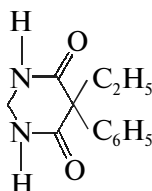
Водні розчини натрієвих солей барбітуратів легко гідролізуються, тому їх готують *ex tempore*.

**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

У медицині застосовують структурний аналог барбітуратів — гексамідин.

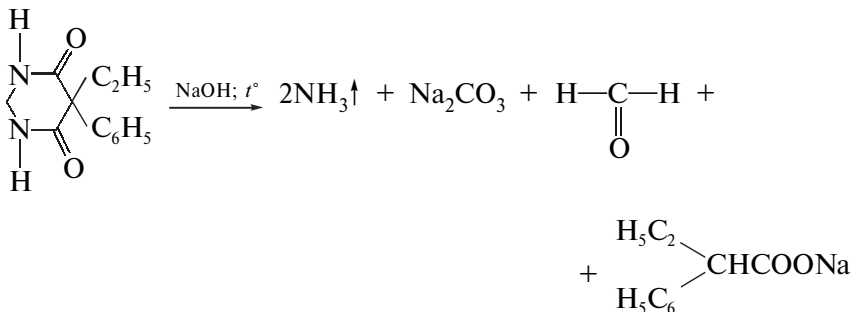
#### Гексамідин (Hexamidinum) Primidone\*



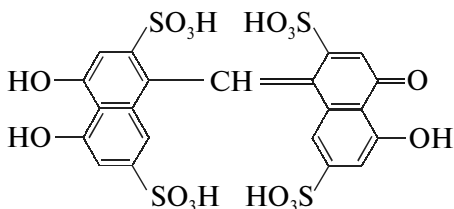
5-Етил-5-фенілгексагідропіримідиндіон-4,6

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді та ефірі, малорозчинний у спирті й ацетоні.

**Тотожність.** 1. При сплавленні речовини з кристалічним натрію гідроксидом утворюється амоніак, який виявляють за посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



2. Виявлення формальдегіду при нагріванні з динатрієвою сіллю хромотропової кислоти в присутності концентрованої сульфатної кислоти (червоно-фіолетове забарвлення):



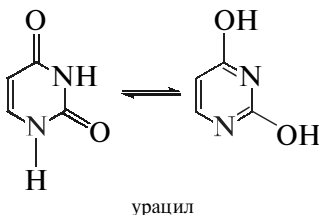
**Кількісне визначення.** Метод К'ельдаля,  $E = 1/2 M. m.$ :

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Протиепілептичний засіб.

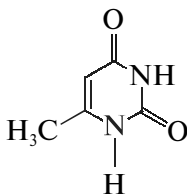
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ УРАЦИЛУ

Урацил — піримідин-2,4-діон — подібно до барбітуратів може існувати у вигляді двох таутомерних форм:



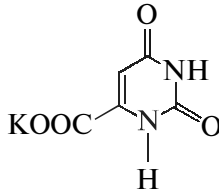
У медичній практиці застосовують похідні урацилу — метилурацил, калію оротат, фторафур.

### Метилурацил (Methyluracilum)



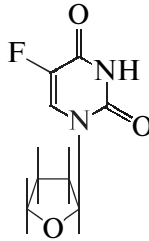
6-Метилурацил, або 2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин

### Калію оротат (Kalii orotas)



Калієва сіль урацил-4-карбонової кислоти

### Фторафур (Phthorafurum) Tegafur \*



N'-(2-Фуранідил)-5-фторурацил

**Властивості.** Білі кристалічні речовини без запаху. Метилурацил малорозчинний у воді й етанолі, фторафур — важкорозчинний у воді й етанолі, калію оротат — дуже малорозчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі і хлороформі.

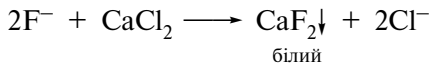
**Тотожність.** 1. Кислотні властивості похідних урацилу підтверджують за утворенням солей і комплексів із солями важких металів: із аргентуму нітратом і ртутю дихлоридом — білі осадки; із солями кобальту — фіолетове забарвлення.

2. Наявність залишку урацилу виявляють за знебарвленням бромної води (метилурацил); виділенням амоніаку при нагріванні з 30 %-вим розчином натрію гідроксиду в присутності цинкового пилу (фторафур); утворенням червоно-оранжевого азобарвника при взаємодії з розчином діазотованого *n*-нітроаніліну (метилурацил).

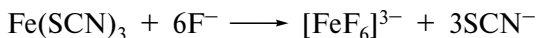
3. УФ-спектрофотометрично за наявністю максимумів поглинання і значенням питомих показників поглинання в розчинах кислот і лугів при довжинах хвиль 270 нм (фторафур), 275 нм (метилурацил), 285 нм (калію оротат).

4. Фтор у фторафурі 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. Фторид-іони, що утворилися, знебарвлюють криваво-червоне забарвлення розчину феруму тіоціанату:

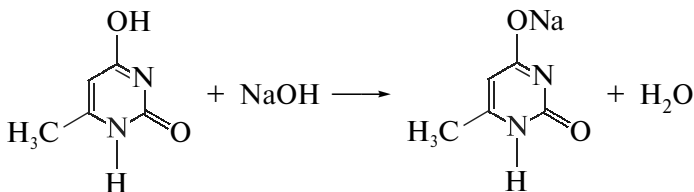


5. Калію оротат ідентифікують мурексидною пробою — маливо-червоне забарвлення і реакцією з феруму (III) хлоридом — червоно-коричневе забарвлення.

6. Іони калію в калію оротаті виявляють після озолення за реакцією з натрію кобальтинітридом.

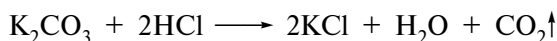
**Кількісне визначення.** Метилурацил:

1) алкаліметрія в неводному середовищі (див. барбітурати),  $E = M. м.$ :



2) йодохлорометрія,  $E = 1/2 M. м.$

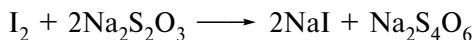
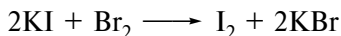
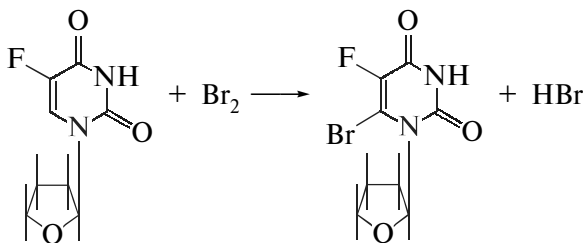
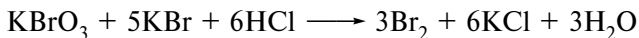
Калію оротат: 1) ацидиметрія після мінералізації (прожарювання в платиновому тиглі при  $600^\circ\text{C}$  до утворення білого залишку калію карбонату), індикатор — бромфеноловий синій,  $E = M. м.$ :



2) фотоколориметрія за реакцією з феруму (III) хлоридом;

3) УФ-спектрофотометрія.

Фторафур: 1) броматометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2 M. м.$



2) УФ-спектрофотометрія.

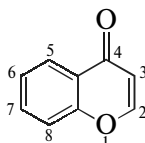
**Зберігання.** Фторафур і метилурацил зберігають у сухому, захищеному від світла місці, калію оротат — у звичайних умовах.

**Застосування.** Метилурацил — стимулятор лейкопоезу; калію оротат — анаболічний засіб; фторафур застосовують при злоякісних пухлинах шлунка та інших відділів шлунково-кишкового тракту.

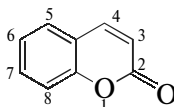
## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ БЕНЗОПІРАНУ

Похідні 1,4-бензопірану та 1,2-бензопірану, що містять кетогрупу, називають відповідно  $\gamma$ -хромон і кумарин:



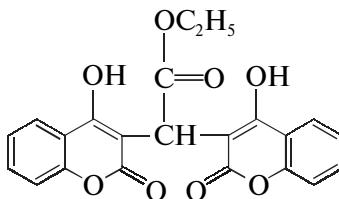
$\gamma$ -хромон



кумарин

У медичній практиці як антагоніст вітаміну К застосовується похідна кумарину — неодикумарин.

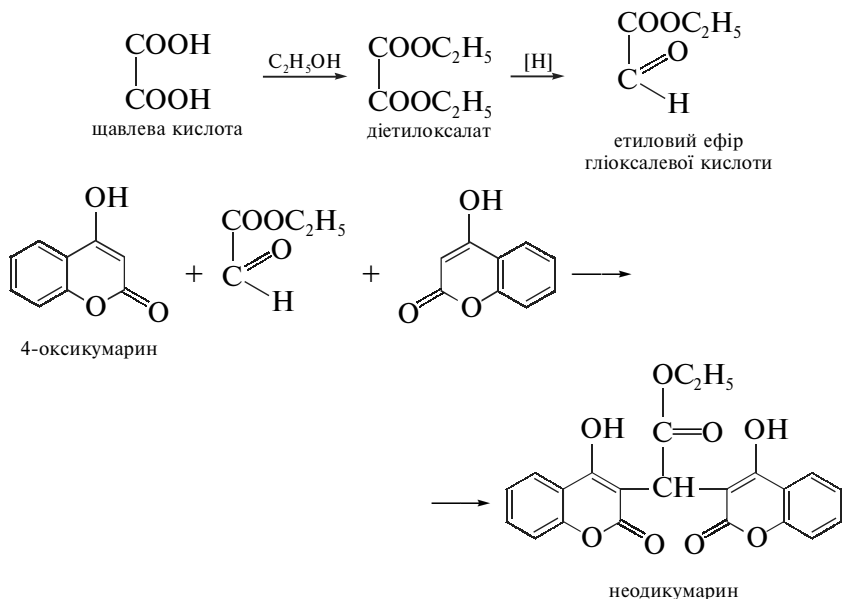
### Неодикумарин (Neodicumarinum) Ethyl biscoumacetate\*



Етиловий ефір ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтової кислоти

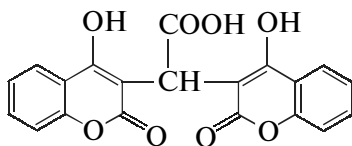
**Властивості.** Білий, іноді з ледь помітним кремовим відтінком кристалічний порошок без запаху. Дуже малорозчинний у воді, важкорозчинний в ацетоні, малорозчинний у спирті й ефірі, розчинний у розчинах натрію гідроксиду.

**Здобування.** Вихідним продуктом синтезу неодикумарину є 4-оксикумарин і етиловий ефір гліоксалевої кислоти, який отримують зі щавлевої кислоти:



**Тотожність.** 1. При взаємодії з феруму (III) хлоридом спиртовий розчин речовини забарвлюється в червоно-бурий колір.

2. При нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою з'являється спочатку жовте, а потім оранжеве забарвлення. Розбавлення отриманого розчину водою призводить до утворення білого осаду — ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтової кислоти:

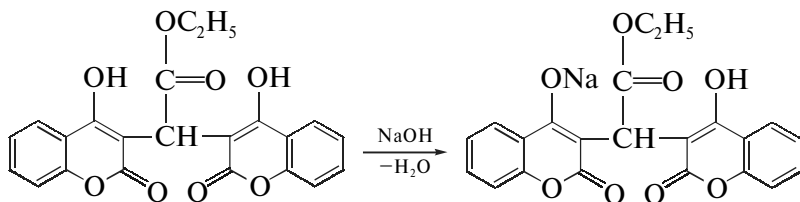


Отримана кислота утворює розчинні солі. Вміст пробірки ділять на дві частини: до однієї додають розчин натрію гідроксиду — утворюється розчин солом'яно-жовтого кольору; до іншої — розчин амоніаку — утворюється безбарвний розчин.

3. При сплавленні неодикумарину відбувається розрив лактонного циклу з утворенням саліцилат-іонів, які виявляють за реакцією з феруму (III) хлоридом — утворюється синьо-фіолетове забарвлення.

**Специфічна домішка.** Ди-(4-оксикумариніл-3)-оцтова кислота, яку визначають хроматографічно порівняно зі стандартним зразком.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, пряме титрування в середовищі нейтралізованого ацетону за змішаним індикатором,  $E = M. m.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

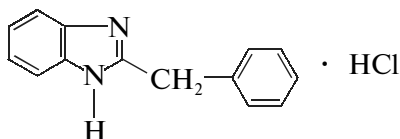
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Антикоагулянт непрямої 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 належить дибазол.

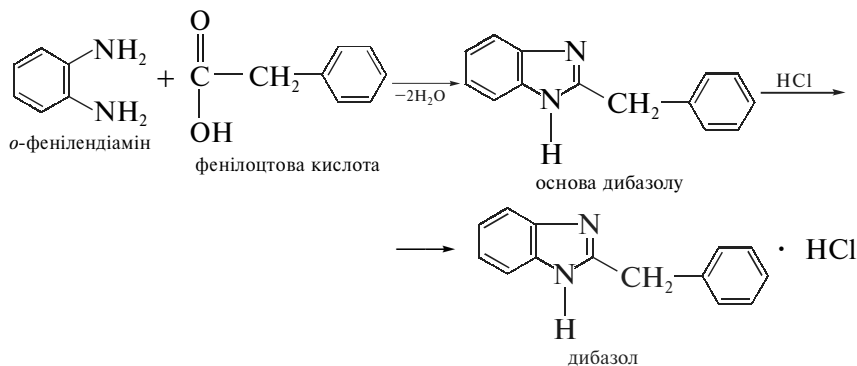
### Дибазол (Dibazolium) Bendazol\*



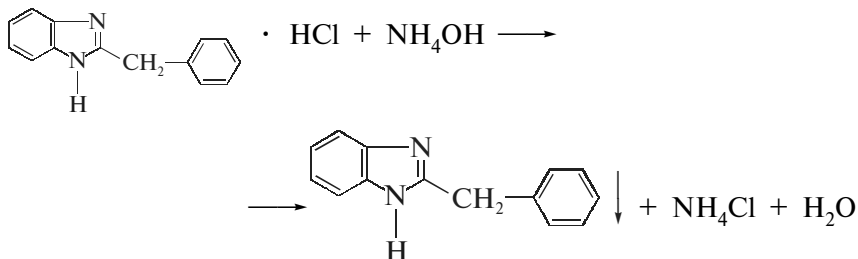
#### 2-Бензилбензімідазолу гідрохлорид

**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.

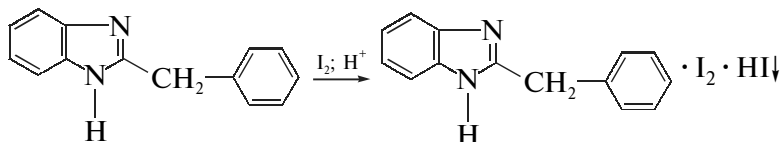
**Здобування.** Дибазол синтезують конденсацією *o*-фенілендіаміну з фенілоцтовою кислотою:



**Тотожність.** 1. Після осадження основи дибазолу амоніаком у фільтраті визначають хлориди:

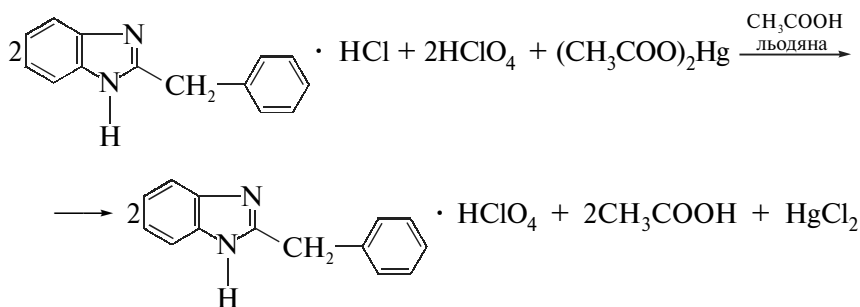


2. Наявність гетероциклічних атомів нітрогену зумовлює реакцію з розчином йоду в кислому середовищі — утворюється осад червонувато-сріблястого кольору (температура реакційної суміші не повинна перевищувати 25 °С):



**Специфічна домішка.** *o*-Фенілендіамін визначають реакцією з феруму (III) хлоридом у кислому середовищі — не повинно з'являтися рожеве забарвлення.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

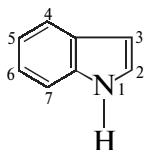
**Зберігання.** У тарі, яка вберігає від дії світла та вологи.

**Застосування.** Дибазол — синтетичний аналог папаверину. Застосовується як спазмолітичний засіб при спазмах кровоносних судин (при коронарній недостатності, гіпертонічних кризах, вираз-

ковій 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.

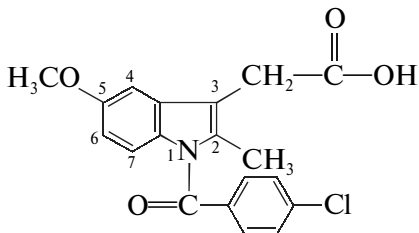
### ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ІНДОЛУ

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-(*n*-Хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-оцтова кислота

**Властивості.** Білий або світло-жовтий порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, розчинний у хлороформі, дуже легкорозчинний у спирті та ефірі.

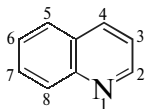
**Застосування.** Індометацин належить до похідних індолоцтової кислоти. Це один із найактивніших нестероїдних протизапальних засобів. Сильний інгібітор біосинтезу простагландинів. Має анальгетичну активність.

Застосовується при ревматизмі, ревмокардиті, хворобі Бехтерева.

Недолік — широкий спектр побічної дії (диспепсія, шлункові кровотечі, ульцерогенна дія).

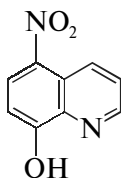
Випускається в капсулах і драже по 0,025 г і у вигляді свічок по 0,05 г.

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 шизонтогтропної дії, зокрема хінгамін; похідні 8-амінохіноліну — антималярійні засоби гаметотропної дії, зокрема хіноцид.

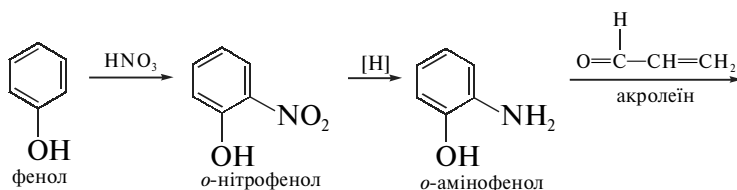
### Нітроксолін (Nitroxolinum) Nitroxoline\*

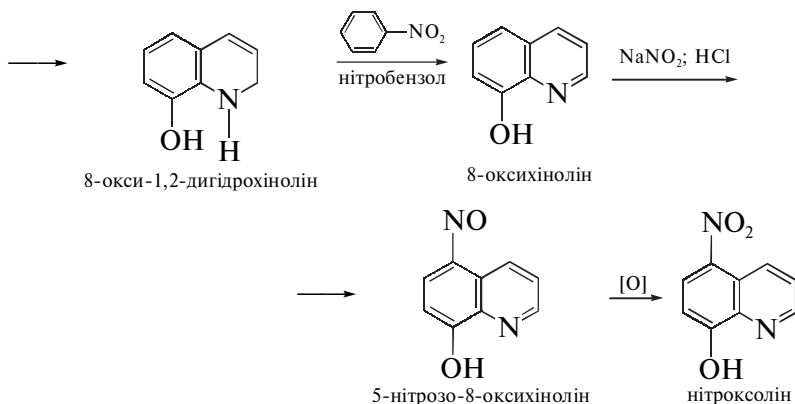


5-Нітро-8-оксихінолін

**Властивості.** Дрібнокристалічний порошок жовтого або сірувато-жовтого кольору, допускається ледь зеленкуватий відтінок. Практично нерозчинний у воді.

**Здобування.** Як вихідний продукт використовують фенол, з якого послідовно отримують *o*-нітрофенол, потім *o*-амінофенол. Останній за методом Скраупа конденсують з акролеїном. Утворений 8-оксидигідрохінолін дегідрують до 8-оксихіноліну, який нітروزують, а потім окиснюють нітрозогрупу:

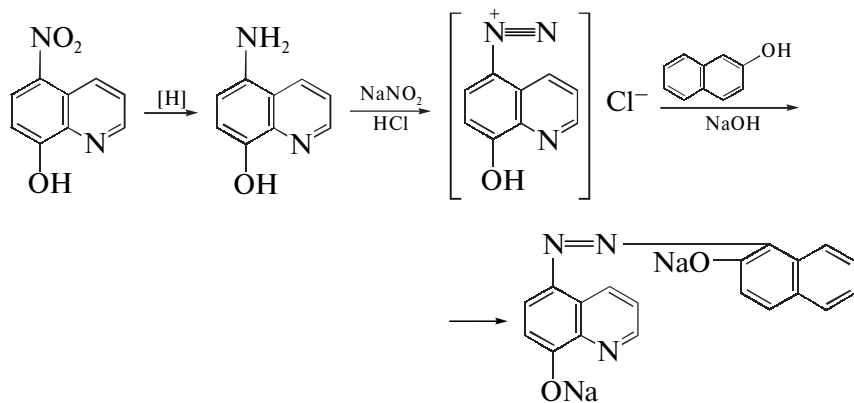




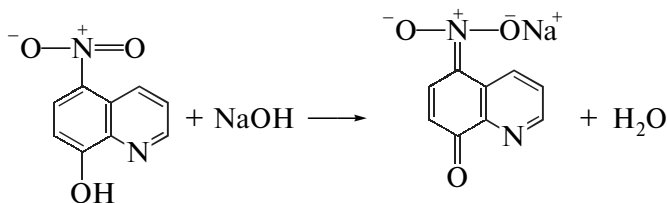
**Тотожність.** 1. З розчином феруму (III) хлориду утворюється чорно-зелене забарвлення.

2. УФ-спектр 0,001 %-вого спиртового розчину речовини на ділянці 220—460 нм має три максимуми поглинання: при 242, 356 та 455 нм.

3. Відновлюють нітрогрупу до аміногрупи і проводять реакції діазотування та азосполучення — утворюється азобарвник оранжево-червоного кольору:

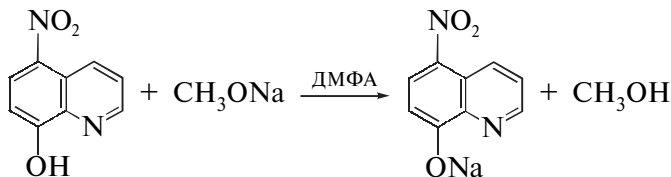


4. З розчином натрію гідроксиду нітроксолін утворює червоно-оранжеве забарвлення:



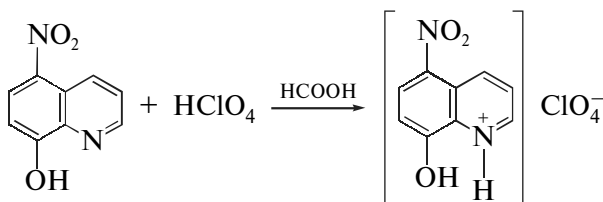
**Специфічні домішки.** 5,7-Динітро-8-оксихінолін і 5-нітрозо-8-оксихінолін визначають хроматографічно.

**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія в неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у ДМФА і титрують 0,1М розчином натрію метилату від жовтого до синьо-зеленого забарвлення, індикатор — розчин тимолового синього в ДМФА,  $E = M. м.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

2. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування. Наважку речовини розчиняють у мурашиній кислоті і титрують 0,1М розчином хлорної кислоти до жовтого забарвлення, індикатор — малахітовий зелений,  $E = M. м.$ :



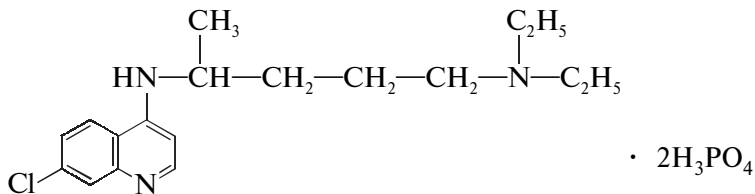
Розрахунок ведуть на суху речовину.

3. Нітритометрія після відновлення нітрогрупи до аміногрупи.

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

**Застосування.** Антибактерійний засіб при інфекціях уrogenітального тракту (пієлонефрит, цистит та ін.) у вигляді драже по 0,05 г.

### Хінгамін (Chingaminum) Chloroquine diphosphate\*



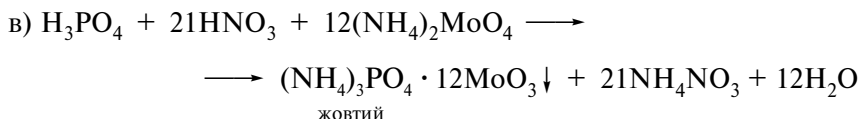
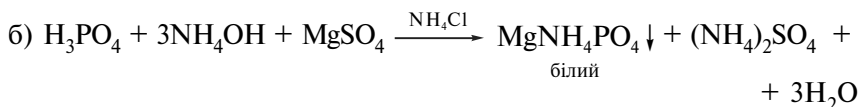
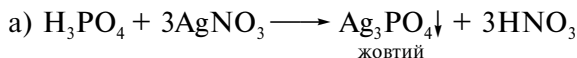
4-(1'-Метил-4'-діетиламінобутиламіно)-7-хлорхіноліну дифосфат

**Властивості.** Білий, інколи з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху або майже без запаху, гіркий на смак. На світлі поступово змінюється. Легкорозчинний у воді, дуже малорозчинний у 95 %-вому спирті, ефірі, хлороформі і бензолі.

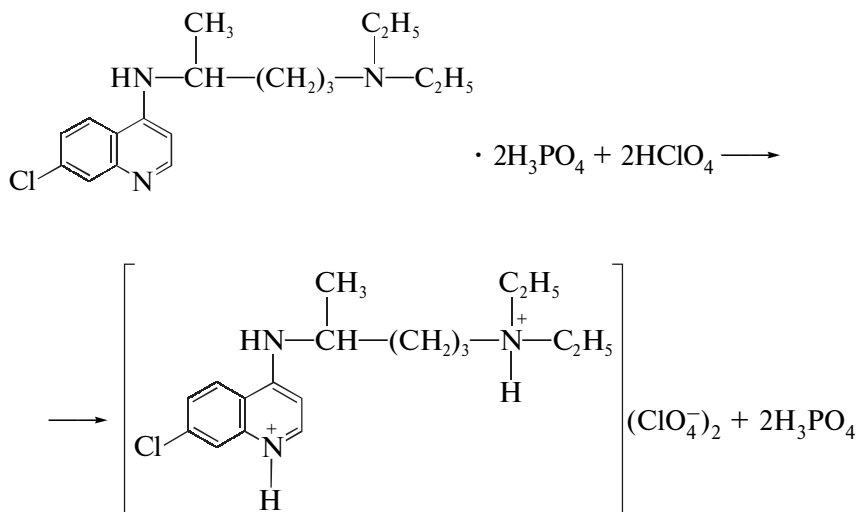
**Тотожність.** 1. УФ-спектр 0,001 %-вого розчину речовини в 0,01M розчині хлороводневої кислоти на ділянці від 220 до 350 нм має три максимуми поглинання: при 257, 329, і 343 нм.

2. Утворення пікрату, який має жовте забарвлення і температуру плавлення 204,5—207 °С.

3. Реакції на фосфати:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = 1/2 M. m.:$

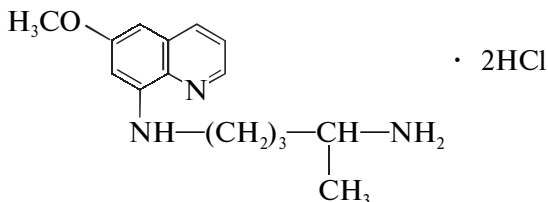


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

**Застосування.** 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 легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі, бензолі й ацетоні.

**Тотожність.** 1. При дії на водний розчин хіноциду калію біхроматом випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі (реакція на хінолінове ядро).

2. Хіноцид дає характерну реакцію на хлориди.

**Кількісне визначення.** 1. Аргентометрія, пряме титрування,  $E = 1/2 M. m.$  Наважку речовини титрують розчином аргентуму нітрату в оцтово-кислому середовищі в 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 в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, точку еквівалентності встановлюють потенціометрично,  $E = 1/2 M. m.$

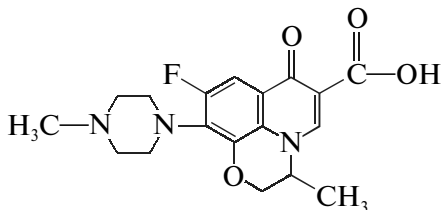
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Протималярійний засіб (при три- і чотириденній малярії). Не можна призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, оскільки при цьому збільшується токсичність.

## ФТОРХІНОЛОНИ

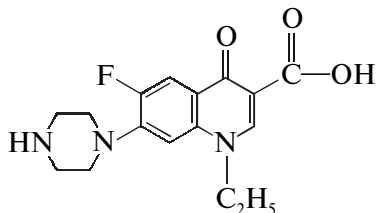
До цієї групи лікарських засобів належать фторпохідні 3-хінолінкарбонової кислоти антимікробної дії.

**Офлоксацин (Ofloxacin\*)**  
**Таривід (Tarivid), Зиноцин (Zanocin)**



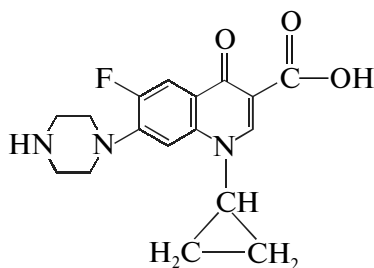
9-Фтор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7Н-піридо-[1,2,3-de]-1,4-бензоксазинкарбонова кислота

**Норфлоксацин (Norfloxacin\*)**



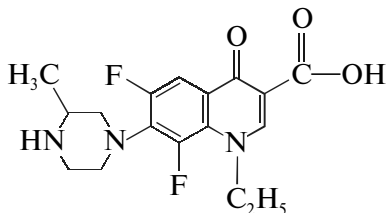
1-Етил-6-фтор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

**Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin\*)**  
**Ципробай (Ciprobay), Цифран (Cifran)**



1-Циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(1-піперазиніл)-3-хінолінкарбонова кислота

**Ломефлоксацин (Lomefloxacin\*)**  
**Максаквін (Maxaquin)**



1-Етил-6,8-дифтор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

Усі фторхінолони активні до більшості грамнегативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, леглонел, мікоплазм, хламідій. Активність збільшується в ряду офлоксацин — норфлоксацин — ципрофлоксацин — ломефлоксацин.

Норфлоксацин активний відносно деяких грампозитивних мікроорганізмів і мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази.

Заміна етильного радикала 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 й органи. Стіжка концентрація в плазмі зберігається при одноразовому щоденному прийомі.

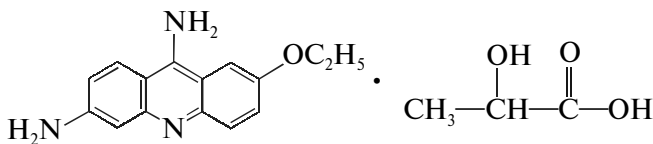
Усі речовини випускають у вигляді таблеток по 0,2 і 0,4 г, ципрофлоксацин — у вигляді 0,2 %-вого розчину у флаконах для інфузій по 50 і 100 мл (100 або 200 мг) і 1 %-вого розчину в ампулах (концентрат, що підлягає розведенню).

**Застосування.** Застосовують лікарські засоби 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.

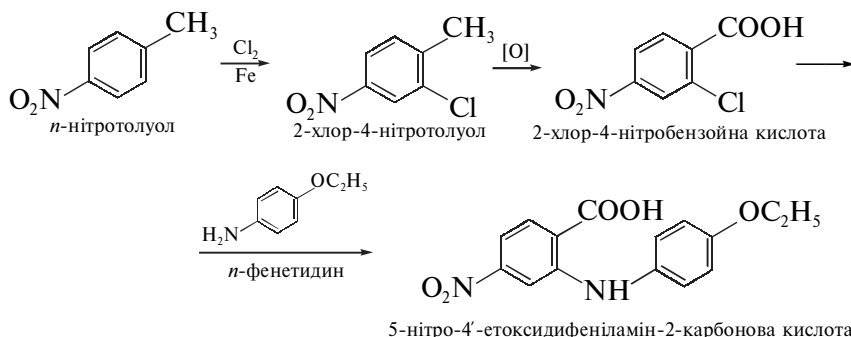
**Етакридину лактат (Aethacridini lactas)**



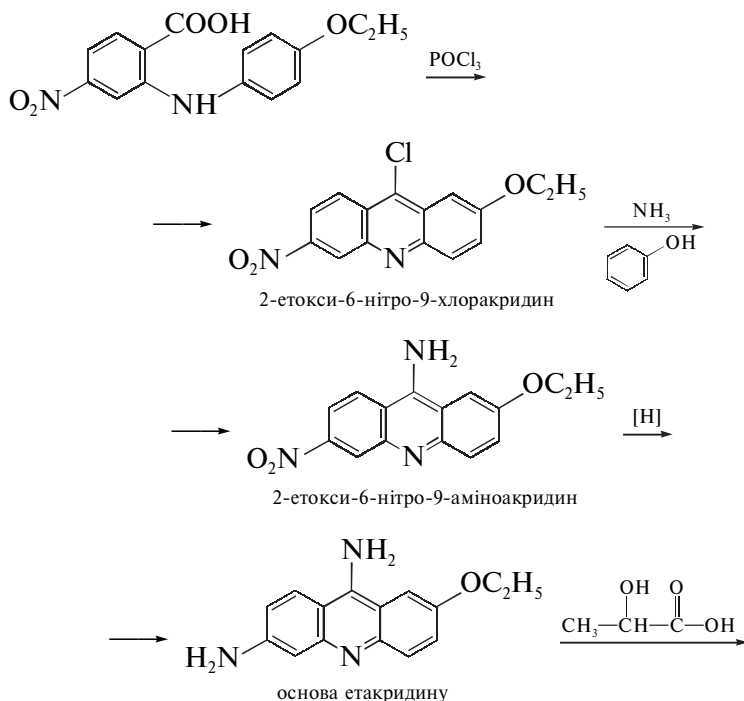
2-Етокси-6,9-діаміноакридину лактат

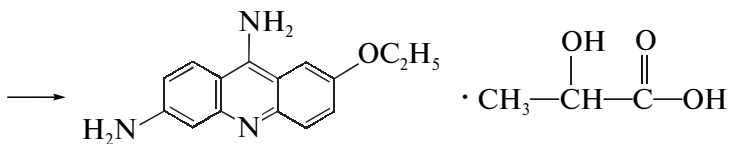
**Властивості.** Жовтий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у воді і спирті, легкокорозинний у гарячій воді, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Синтез речовини складається з двох етапів. Спочатку отримують похідну дифеніламін-2-карбонової кислоти:



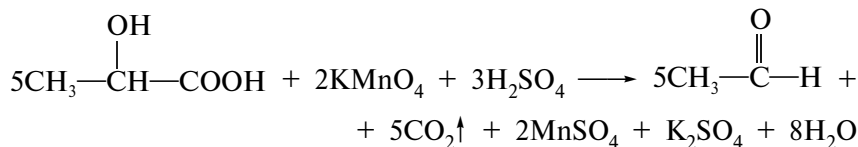
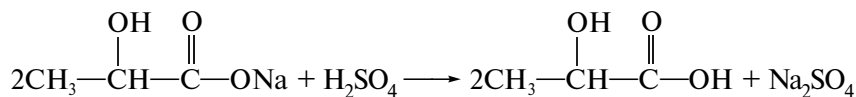
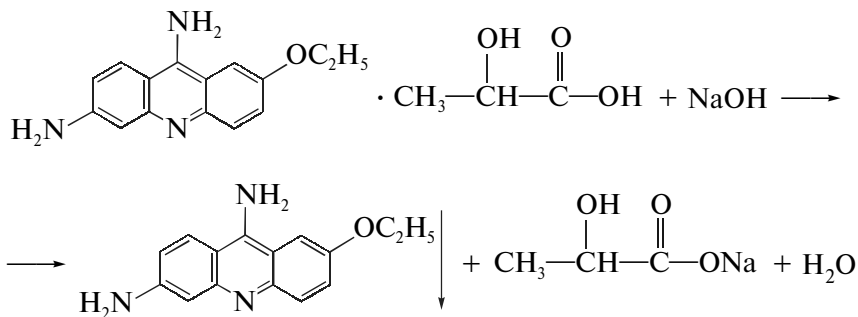
Потім замикають цикл, діючи фосфору трихлороксидом, і отримують похідну 9-хлораакридину, яку амінують у безводному середовищі в присутності фенолу. Після відновлення нітрогрупи отримують основу етакридину, яку взаємодією з молочною кислотою перетворюють у лактат:



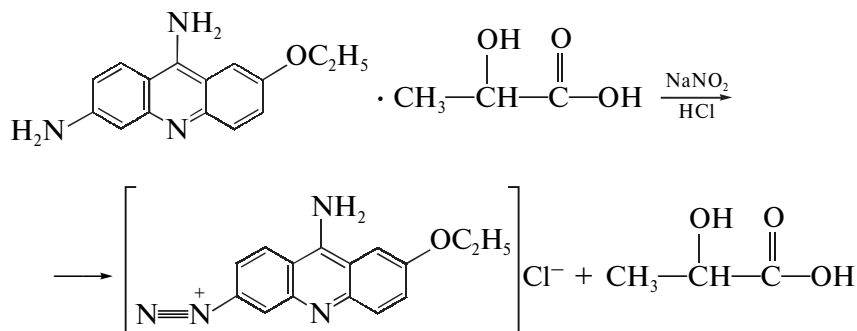


**Тотожність.** 1. Водний розчин етакридину лактату має жовтий колір і зелену флуоресценцію, нейтральний на лакмус.

2. При підлужуванні розчину виділяється основа етакридину жовтого кольору, а у фільтраті виявляють молочну кислоту за знебарвленням розчину калію перманганату в кислому середовищі:

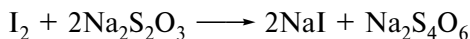
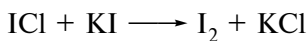
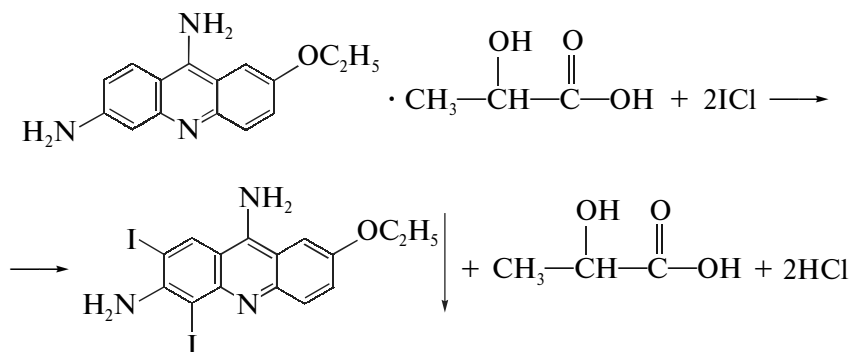


3. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі етакридину лактат утворює сіль діазонію вишнево-червоного кольору:



4. 3 0,1M розчином йоду речовина утворює осад синьо-зеленого кольору, розчинний у 95 %-вому спирті.

**Кількісне визначення.** 1. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4 M. м.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

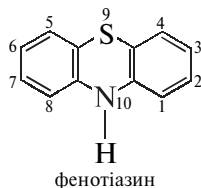
2. Вміст етакридину лактату можна визначити також фотоколориметричним методом, використовуючи реакцію утворення забарвленої солі діазонію.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

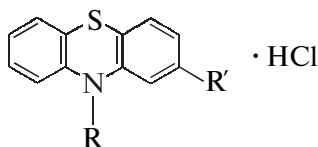
**Застосування.** Антисептичний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ ФЕНОТІАЗИНУ

Фенотіазин сам є лікарською речовиною, яка має антигельмінтну та місцевоанестезуючу дію.

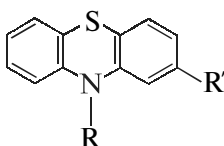


Лікарські речовини, похідні фенотіазину, мають загальну формулу:



Залежно від характеру замісника в положенні 10 похідні фенотіазину виявляють різну фармакологічну дію. Так, наприклад, 10-алкілпохідні (аміназин, дипразин, пропазин, трифтазин) застосовують як нейрорептичні та антигістамінні засоби, а 10-ацилпохідні (етмозин, нонахлазин) ефективні при лікуванні серцево-судинних захворювань.

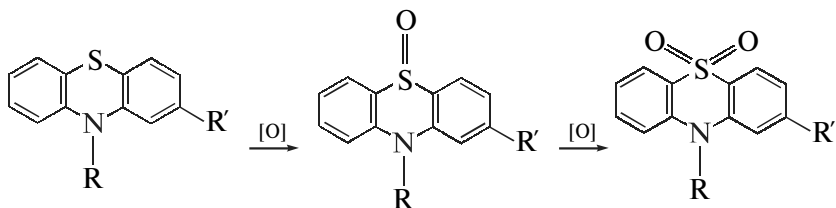
### Лікарські речовини — похідні фенотіазину



Лікарська речовина	R	R'
Аміназин Aminazinum Chlorpromazine hydrochloride*	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 2-Хлор-10-(3'-диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид	Cl
Дипразин Diprazinum Promethazine hydrochloride*	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 10-(2'-Диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид	H
Пропазин Propazinum Promazine hydrochloride*	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 10-(3'-Диметиламінопропіл)-фенотіазину гідрохлорид	H
Етаперазин Aethaperazinum Perphenazine hydrochloride*	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ 2-Хлор-10-[3'-(1"-β-оксіетилпіперазиніл-4")-пропіл]-фенотіазину дигідрохлорид	Cl
Трифтазин Triphthazinum Trifluoperazine hydrochloride*	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3 \cdot 2\text{HCl}$ 2-Трифторметил-10-[3'-(1"-метилпіперазиніл-4")-пропіл]-фенотіазину дигідрохлорид	CF <sub>3</sub>
Етмозин Aetmozinum Moracizin hydrochlorid*	$-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O} \cdot \text{HCl}$ 2-Карбетоксіаміно-10-(3'-морфолінопропіоніл)-фенотіазину гідрохлорид	$-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$

**Властивості.** Білі або з ледь жовтуватим чи рожевим відтінком кристалічні порошки. Дуже легкорозчинні або легкорозчинні у воді, легкорозчинні або розчинні в спирті, практично нерозчинні в ефірі.

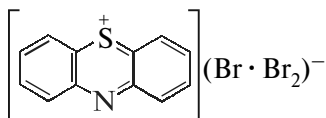
**Тотожність.** 1. Завдяки наявності атома сульфуру похідні фенотіазину легко окиснюються. Для окиснення фенотіазинів використовують концентровану  $H_2SO_4$ , бромну воду,  $HNO_3$ ,  $FeCl_3$  та ін., при цьому утворюються забарвлені продукти. Зазначені реакції малоспецифічні. Продукти окиснення мають червоне, вишнево-червоне, червоно-оранжеве, малинове забарвлення. Залежно від умов утворюється суміш продуктів окиснення: наприклад, 9-S-оксид і 9,9-S-діоксид:



Найбільш специфічним серед перерахованих реактивів є бромна вода, з якою субстанції утворюють:

- а м і н а з и н — прозорий світло-малиновий розчин;
- д и п р а з и н — каламутний темно-вишневий розчин з зависсю;
- п р о п а з и н — прозорий коричнево-червоний розчин;
- е т м о з и н — спочатку світло-бузковий, а потім яскраво-фіолетовий розчин.

Вважають, що забарвлені продукти обумовлені утворенням пербромпохідних фенотіазину:



З концентрованою  $H_2SO_4$  лікарські речовини утворюють:

- а м і н а з и н — малинове забарвлення;
  - д и п р а з и н — червоне або червоно-оранжеве забарвлення;
  - п р о п а з и н — червоно-оранжеве забарвлення.
2. Похідні фенотіазину за рахунок наявності гетероциклічного нітрогену утворюють осади із загальноалколоїдними реактивами.
3. Реакція осадження основ з розчинів лікарських речовин під дією натрію гідроксиду. Осади відфільтровують, а у фільтраті визначають хлориди.
4. Сульфур у фенотіазинівому циклі визначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду.

5. Для підтвердження тотожності лікарських речовин використовують ІЧ- та УФ-спектроскопію.

**Специфічні домішки.** При дослідженні доброякісності субстанції визначають вихідні продукти синтезу: фенотіазин, 2-хлорфенотіазин, а також органічні домішки.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують хлорною кислотою в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону — метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти — кристалічний фіолетовий, еквівалент залежить від кількості молекул зв'язаної кислоти.

2. Алкаліметрія в присутності хлороформу.

3. Метод К'ельдаля (розчин аміназину для ін'єкцій).

4. Цериметрія,  $E = 1/2 M. m.$

5. Йодометрія, йодохлорометрія.

6. Спектрофотометрія.

7. Фотоколориметрія.

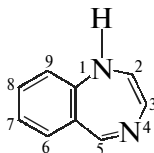
**Зберігання.** З урахуванням їх гігроскопічності і здатності легко окиснюватися — у банках із темного скла, щільно закритих пробками, залитих парафіном, у сухому, захищеному від світла місці.

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 нейрелептичну 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.

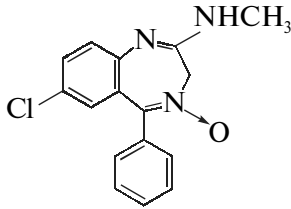
## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — ПОХІДНІ БЕНЗОДІАЗЕПІНУ

Бензодіазепін — гетероциклічна система, що включає ядро бензолу і семичленний гетероцикл — 1,4-діазепін:



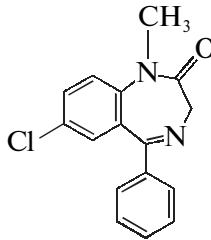
Похідні бензодіазепіну мають транквілізуючу (заспокійливу) дію.

**Хлозепід (Chlozepidum)**  
**Chlordiazepoxide\***  
**Elenium, Librium**



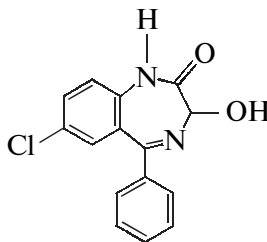
7-Хлор-2-метиламіно-5-феніл-3Н-1,4-бензодіазепіну-4-оксид

**Сибазон (Sibazonum)**  
**Diazepam\***  
**Seduxen, Valium**



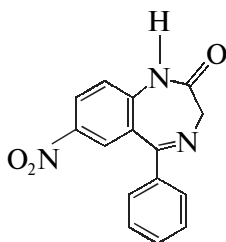
7-Хлор-1-метил-5-феніл-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-2-он

**Нозепам (Nozepamum)**  
**Oxazepam\***  
**Tazepam**



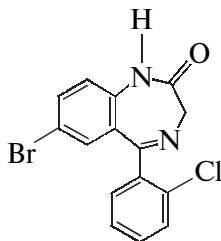
7-Хлор-3-окси-5-феніл-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-2-он

**Нітразепам (Nitrazepamum)**  
**Nitrazepam\***  
**Radedorm, Eunoclin**



7-Нітро-5-феніл-2,3-дигідро-1Н-1,4-бензодіазепін-2-он

**Феназепам (Phenazepamum)**  
**Fenazepam**



7-Бром-2,3-дигідро-5-(*o*-хлорфеніл)-1Н-1,4-бензодіазепін-2-он

**Властивості.** Білі кристалічні порошки з жовтуватим або кремовим відтінком. Нітразепам має світло-жовте з зеленкуватим відтінком забарвлення. Речовини практично нерозчинні у воді, малорозчинні в спирті. При нагріванні в розчинах мінеральних кислот відбувається гідроліз лікарських речовин цього ряду.

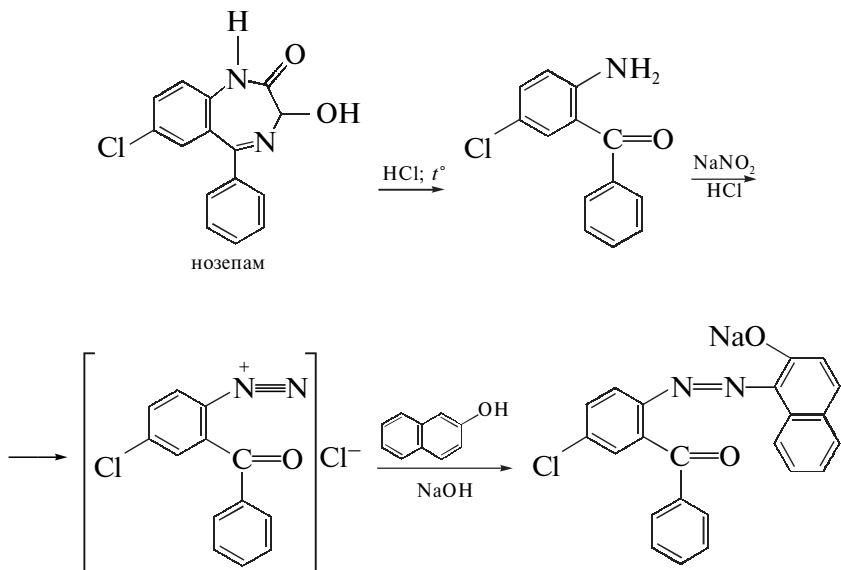
1,4-Бензодіазепіни та їх дигідропохідні проявляють слабоосновні властивості за рахунок гетероциклічного нітрогену в положенні 4. Сполуки з лактамним угрупованням —NH—CO— виявляють також слабокислотні властивості, утворюючи солі з лужними металами, тобто вони амфотерні.

**Тотожність.** 1. З концентрованими кислотами (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HClO<sub>4</sub>) похідні бензодіазепіну утворюють забарвлені солі, які флуоресціюють в УФ-світлі.

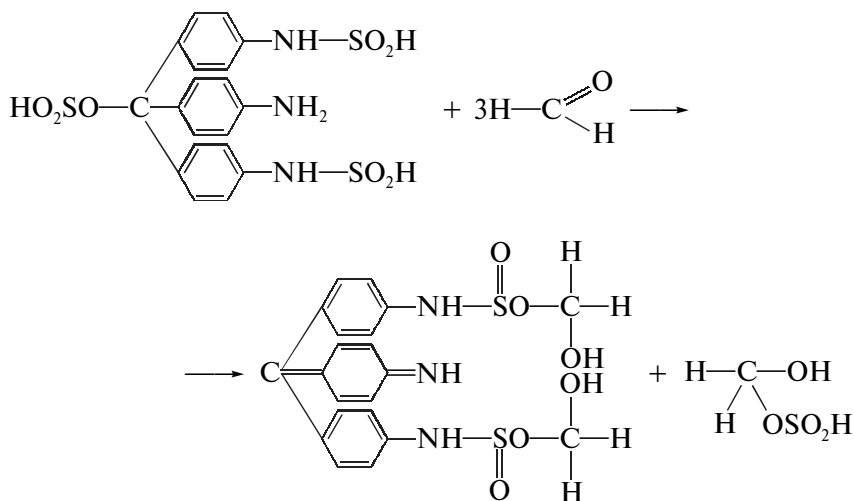
2. Наявність гетероциклічного нітрогену зумовлює позитивну реакцію з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

3. Специфічною реакцією для похідних бензодіазепіну є утворення забарвленого в зелений колір плаву при піролізі.

4. Утворення азобарвника після попереднього гідролізу:



5. Визначення максимумів поглинання в УФ-ділянці спектра.
6. На галогени проводять пробу Бейльштейна (лікарська речовина, внесена на мідному дроті в безбарвне полум'я пальника, забарвлює його в зелений колір).
7. Нозепам при нагріванні з концентрованою  $\text{H}_3\text{PO}_4$  гідролізується з утворенням формальдегіду, який з фуксинсульфітною кислотою дає фіолетове забарвлення:



**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування,  $E = M \cdot m$ .

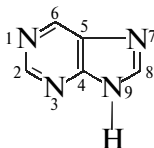
Відомі також спектрофотометричний та фотоколориметричний методи.

**Зберігання.** У тарі, яка вберігає від дії світла, у сухому місці.

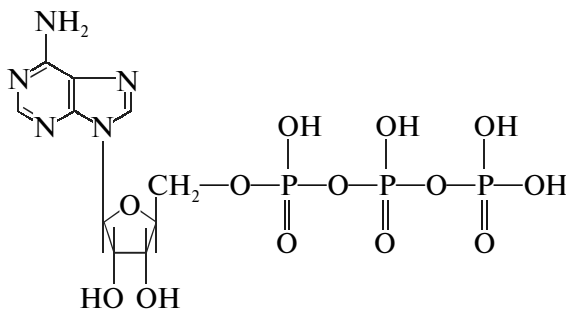
**Застосування.** Транквілізатори (засоби, що заспокійливо впливають на ЦНС і мають снодійну дію). Нітразепам, крім снодійної, має і протисудомну активність. Тривале застосування призводить не тільки до звикання, але й до пристрасті. Відпускають їх суворо за рецептом.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — НУКЛЕОЗИДИ ПУРИНУ

Пурин — конденсована гетероциклічна система, що складається з двох циклів— піримідину та імідазолу:



### Кислота аденозинтрифосфорна (Acidum adenosintriphosphoricum) АТФ, Fosfobion



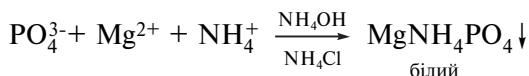
Аденозин-5'-трифосфорна кислота, або трифосфорний ефір 9- $\beta$ -*D*-рибофуранозиду

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 %-вий для ін'єкцій (*Solutio Natrii adenosintri-phosphatis 1 % pro injectionibus*) — безбарвна або ледь жовтувата рідина з рН = 7,0—7,3.

**Тотожність.** 1. Залишок рибози виявляють, діючи на речовину розчином FeCl<sub>3</sub> у концентрованій HCl і розчином орцину. Після нагрівання на киплячому водяному нагрівнику протягом 20 хвилин суміш набуває зеленого забарвлення.

2. Фосфат-іони виявляють при нагріванні речовини на водяному нагрівнику з магnezіальною сумішшю:



3. Іони натрію визначають за забарвленням безбарвного полу-м'я в жовтий колір.

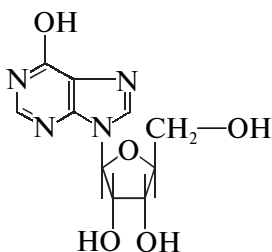
**Специфічні домішки.** При випробуванні на чистоту виявляють наявність домішок інших похідних пурину.

**Кількісне визначення** натрію аденозинтрифосфату двозаміщеного проводять спектрофотометрично після попереднього відділення хроматографічним методом домішок аденозину, аденозинмонофосфату й 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 %-вого розчину.

### Рибоксин (Riboxinum)



9-β-D-Рибофуранозилгіпоксантин

**Властивості.** Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гіркий на смак, без запаху. Повільно і важкороз-

чинний у воді, малорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

**Тотожність.** 1. ІЧ-спектроскопія в порівнянні зі стандартом.

2. Залишок рибози визначають так само, як і в АТФ.

3. Питоме обертання: від  $-47$  до  $-54^{\circ}$  (1 %-вий 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 добре розчинні у воді, а деякі солі — кокаїну гідрохлорид та інші — розчинні в 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. Методом протиточного розподілення.

Для підтвердження тотожності алкалоїдів використовують загальні, групові й специфічні реакції.

Загальні реакції проводять із загальноалкалоїдними осаджувальними і спеціальними реактивами.

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 реактиви називають осаджувальними.

*Загальноалкалоїдні осаджувальні реактиви:*

1. Реактив Люголя, Вагнера, Бушарда (розчини йоду в калію йодиді різної концентрації).

2. Реактив Драгендорфа (розчин бісмуту йодиду в калію йодиді).

3. Реактив Майера (розчин меркурію йодиду в калію йодиді).

4. Реактив Марме (розчин кадмію йодиду в калію йодиді).

5. Реактив Зонненштейна — фосфорно-молібденова кислота  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  — дуже чутливий реактив на алкалоїди. Він дає аморфні осадки жовтуватого кольору, які через деякий час набувають синього або зеленого забарвлення (внаслідок відновлення молібденової кислоти).

6. Реактив Шейблера — фосфорно-вольфрамова кислота  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{W}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

7. Реактив Бертрана — кремній-вольфрамова кислота  $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{W}_6\text{O}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

8. Свіжоприготований 5 %-вий розчин таніну.

9. Насичений розчин пікринової кислоти.

Перераховані реактиви утворюють осадки не з усіма алкалоїдами, тому при визначеннях не можна обмежуватися 1—2 пробами, а необхідно провести реакцію не менше ніж із 4—5 реактивами.

Аналітичне значення має сума негативних і позитивних результатів цих реакцій, оскільки з загальноалкалоїдними реактивами можуть давати осадки й інші нітрогеновмісні органічні речовини.

Для алкалоїдів також характерні кольорові реакції зі спеціальними реактивами, в основі яких лежать такі хімічні перетворення: відщеплення води; окиснення; відщеплення води й окиснення одночасно; конденсація з альдегідами в присутності водовіднімаючих речовин.

*Спеціальні реактиви:*

1. Концентрована сульфатна кислота.

2. Концентрована нітратна кислота.

3. Реактив Ерדмана (суміш концентрованих сульфатної й нітратної кислот).

4. Реактив Фреде (розчин амонію молібдату в концентрованій сульфатній кислоті).

5. Реактив Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті).

6. Реактив Вазіцкі (розчин *n*-диметиламінобензальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті).

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 — визначення основ зворотним титруванням;

в) 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);

г) алкаліметрія за замісником.

3. Гравіметричний метод.

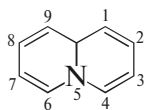
4. Методи, що ґрунтуються на індивідуальних хімічних властивостях алкалоїдів.

5. Фізико-хімічні методи.

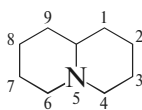
Алкалоїди можна класифікувати за філогенетичною ознакою, об'єднуючи сполуки, виділені з одного роду рослин.

Найрозповсюдженішою є хімічна класифікація, в основу якої покладено характер скелета молекули алкалоїда. Розрізняють:

1. Алкалоїди — похідні хінолізину (I) і хінолізидину (II) (цитизин, пахікарпін):

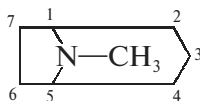


I.

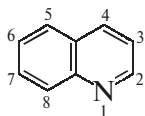


II.

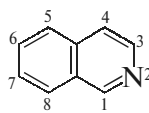
2. Алкалоїди — похідні тропану (атропін, гіосціамін, скополамін, кокаїн):



3. Алкалоїди — похідні хіноліну (III) (хінін) і ізохіноліну (IV) (опійні алкалоїди):

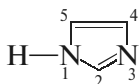


III.

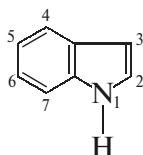


IV.

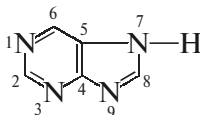
4. Алкалоїди — похідні імідазолу (пілокарпін):



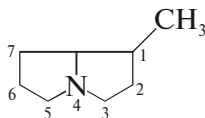
5. Алкалоїди — похідні індолу (гармін, стрихнін, резерпін):



6. Алкалоїди — похідні пурину (кофеїн, теобромін, теофілін):



7. Алкалоїди — похідні 1-метилпіролідину (платифілін):

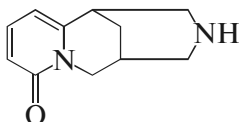


8. Алкалоїди з екзоциклічним нітрогеном (сферофізин, ефедрин).

### АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ ХІНОЛІЗИНУ І ХІНОЛІЗІДИНУ

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)



Цитизин можна розглядати як похідну 1,2,3,4-тетрагідроінолізону-6, конденсованого з піперидином. Виділений з насіння роритника і термопсиса.

**Властивості.** Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, спирті, хлороформі.

**Тотожність.** 1. Реакція нітрування ароматичного кільця з подальшим відновленням нітрогрупи до аміногрупи й утворенням азобарвника.

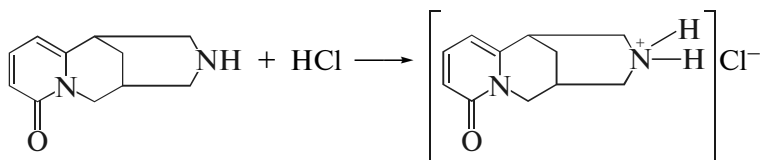
2. З розчином  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$  — осад блакитно-зеленого кольору.

3. З розчином  $\text{FeCl}_3$  — червоне забарвлення, яке зникає при додаванні води.

4. Температура плавлення  $154\text{--}157\text{ }^\circ\text{C}$ .

5. Питоме обертання: від  $-120$  до  $-123^\circ$  (2 %-вий водний розчин).

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія у водному середовищі, пряме титрування, індикатор — метиловий червоний,  $E = M$ . м.:

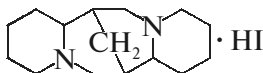


**Зберігання.** Уберігаючи від дії вологи.

**Застосування.** Стимулятор дихання і кровообігу.

З цитизину виготовляють 0,15 %-вий водний розчин для ін'єкцій — цититон.

## Пахікарпін гідройодид (Pachycarpini hydroiodidum)



Δ-Спартеїну гідройодид

Пахікарпін міститься в надземних частинах софори товстоплідної.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у хлороформі, розчинний у спирті і воді, важкорозчинний у ефірі й ацетоні.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\Gamma^-$ .

2. Виділення основи пахікарпіну, яку ідентифікують:

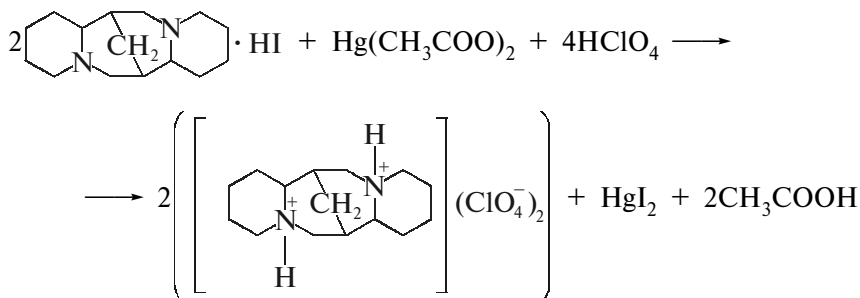
а) за утворенням пахікарпіну пікрату (температура плавлення);

б) за реакцією взаємодії на фільтрувальному папері з парами бромиду й амоніаку — після нагрівання з'являється рожеве забарвлення.

3. З лужним розчином натрію нітроприсиду — червоно-коричневий дрібнокристалічний осад, який розчиняється в надлишку хлороводневої кислоти.

4. Питоме обертання: від  $+8,6$  до  $+9,6^\circ$  (7 %-вий розчин у спирті).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = 1/2M. м.$ :



2. Аргентометрія, метод Фаянса, індикатор — еозинат натрію,  $E = M. м.$

3. Алкаліметрія в спиртовому середовищі за тимолфталеїном,  $E = M. м.$

4. Фотоколориметрія.

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

**Застосування.** Гангліоблокатор; засіб, який стимулює мускулатуру матки.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ — 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 (I) і похідні тропін-2-карбонової кислоти — екгоніну (II).

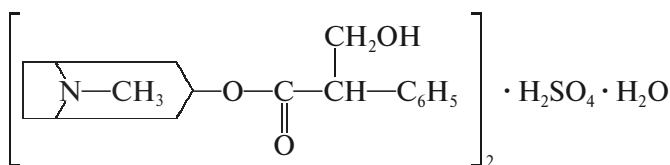


### АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ ТРОПІНУ

Алкалоїди тропанового ряду містяться в рослинах сімейства пасльонових (беладона, дурман, блекота та ін.).

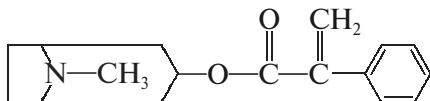
Основними представниками алкалоїдів групи тропіну є раце-мічний атропін, його лівообертаючий ізомер — гіосціамін та епоксидований аналог гіосціаміну — скополамін.

### Атропіну сульфат (Atropini sulfas)



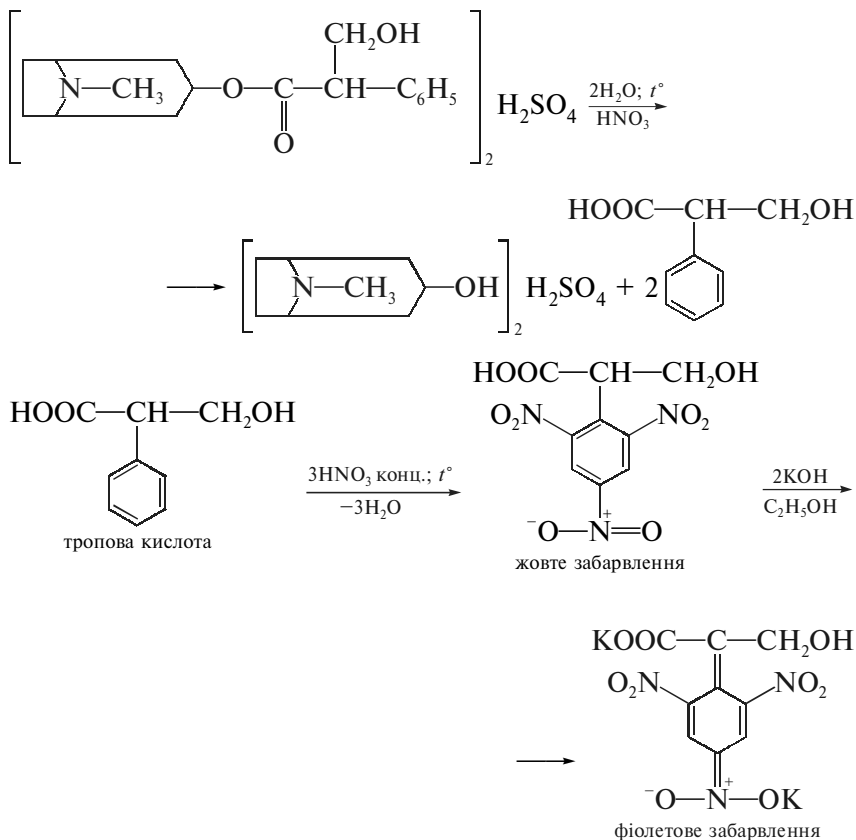
Тропінового ефіру (+),(-)-тропової кислоти сульфат,  
моногідрат

Атропін уперше виділено в 1833 році з беладони. Однак, у рос-линах містяться лівообертаючий ізомер — гіосціамін і лише сліди атропіну. Атропін утворюється з гіосціаміну в результаті раце-міза-ції з розчином натрію гідроксиду при температурі 114—116 °С, при більш високій температурі утворюється апоатропін, який не має фармакологічної активності атропіну:

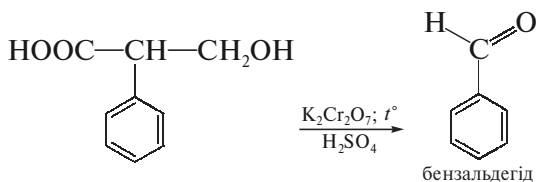


**Властивості.** Білий кристалічний або зернистий порошок без запаху. Легкорозчинний у воді і спирті, практично нерозчинний у хлороформі й ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція Віталі—Морена — на тропову кислоту. До атропіну у фарфоровій чашці додають концентровану  $\text{HNO}_3$  й випаровують досуха — утворюється полінітросполука жовтого ко-льору, яку розчиняють у ацетоні й додають спиртовий 0,5М розчин  $\text{KOH}$  — з'являється фіолетове забарвлення, яке зникає при стоянні:

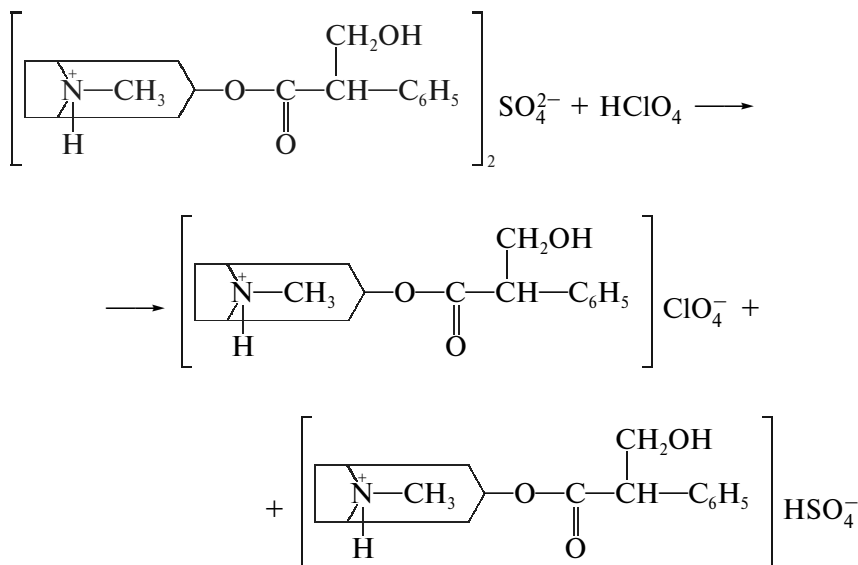


2. Реакція на іони  $\text{SO}_4^{2-}$ .
3. Визначення температури плавлення основи атропіну (115—117° С) після осадження розчином амоніаку.
4. Утворення атропіну пікрату жовтого кольору.
5. Утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні атропіну з концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в присутності кристалика  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ :



**Специфічна домішка.** Недопустимою домішкою в атропіну сульфаті є апоатропін, який визначають за реакцією з розчином амоніаку — помутніння не повинно з'являтися відразу ж.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. м.$ :



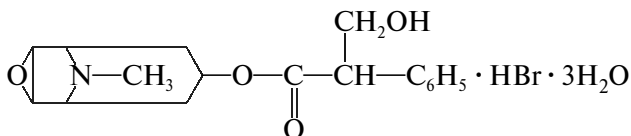
2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $E = 1/2M. м.$

3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

### Скополаміну гідробромід (Scopolamini hydrobromidum) Hyoscini hydrobromidum\*



Скопінового ефіру (–)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

**Властивості.** Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, дуже малорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Br}^-$ .

2. Реакція Віталі—Морена (на тропову кислоту).

3. Визначення температури плавлення (192—196 °С) і питомого обертання: від  $-22$  до  $-26^\circ$  (5 %-вий водний розчин).

**Специфічні домішки.** При дослідженні чистоти визначають апотропін, апоскополамін та інші відновлюючі речовини за реакцією з 0,1M розчином  $\text{KMnO}_4$  — рожеве забарвлення не повинно зникати протягом 5 хвилин. Сторонні алкалоїди визначають додаванням розчину амоніаку — не повинно бути помутніння.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$

2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовокислому середовищі, індикатор — бромфеноловий синій,  $E = M. m.$

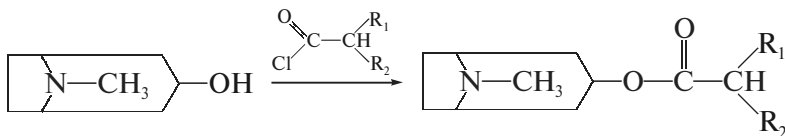
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Холінолітичний засіб.

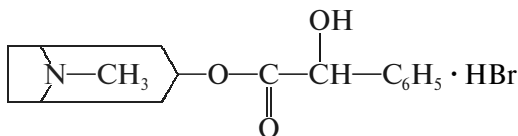
### СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ АТРОПІНУ

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 складні ефіри 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) Homatropine hydrobromide\*



Тропінового ефіру мигдалевої кислоти гідробромід

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже малорозчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Br}^-$ .

2. З розчином йоду — бурий осад періодиду.

3. З розчином  $\text{KOH}$  — білий осад, розчинний у надлишку реактиву.

4. Основа гоматропіну при нагріванні зі спиртовим розчином ртутію дихлориду дає жовте забарвлення, яке переходить у цегляно-червоне (відмінність від більшості алкалоїдів, за винятком атропіну і гіосціаміну).

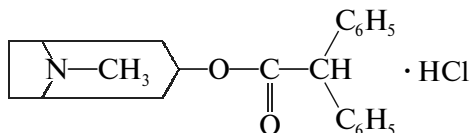
**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі у присутності ртутію (II) ацетату,  $E = M$ .

2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі в присутності хлороформу,  $E = M$ .

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Холінолітичний (мідріатичний) засіб. Застосовують у вигляді очних крапель.

### Тропацін (Tropacinum) Diphenyltropin hydrochloride\*

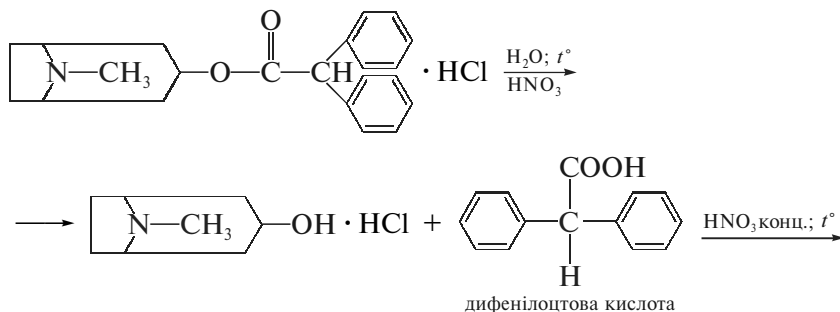


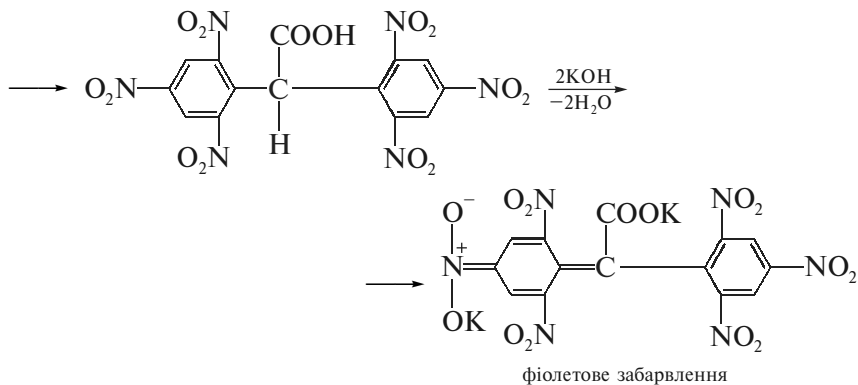
Тропінового ефіру дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

**Властивості.** Білий або з ледь кремовим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, спирті й хлороформі, практично нерозчинний в ефірі та бензолі.

**Здобування.** Взаємодією тропіну з хлорангідридом дифенілоцтової кислоти.

**Тотожність.** 1. Реакція Віталі—Морена:





2. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

3. Визначення температури плавлення ( $212\text{--}216\text{ }^\circ\text{C}$ ).

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. м.$

Тропацін у таблетках визначають аргентометрично за методом Фольгарда,  $E = M. м.$

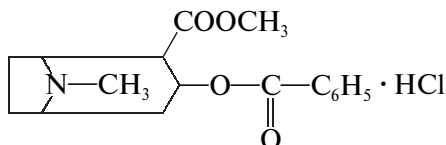
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Холінолітичний, протипаркінсонічний засіб.

### *ТРОПАНОВІ АЛКАЛОЇДИ ГРУПИ ЕКГОНІНУ*

Похідні екгоніну, зокрема кокаїн, виділено з листя кокаїнового куща. Окрім кокаїну, сировина містить також близькі за будовою до нього 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 ефіру бензоїлекгоніну гідрохлорид

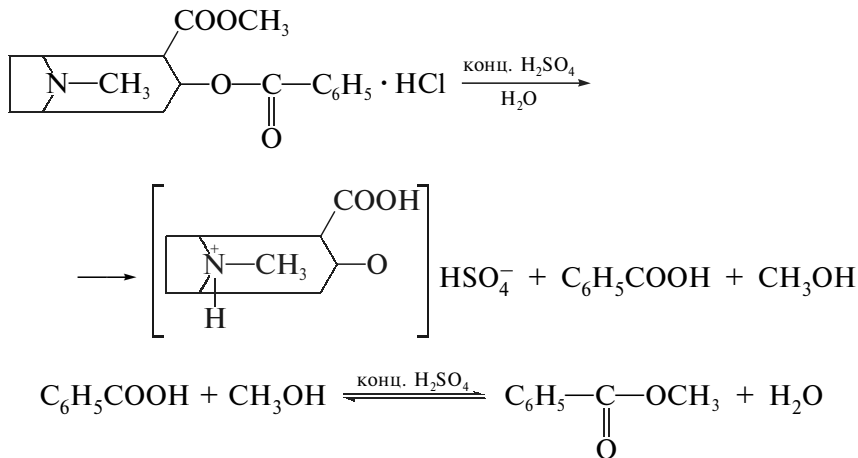
**Властивості.** Безбарвні голчасті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, викликає на язиці від-

чуття заміни. Дуже легкокорозивний у воді, легкокорозивний у спирті, розчинний у хлороформі і гліцерині, практично нерозчинний в ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. З розчином  $\text{KMnO}_4$  утворюється кристалічний осад фіолетового кольору — кокаїну перманганат (відмінність від новокаїну).

3. При нагріванні кокаїну гідрохлориду з концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$  відбувається кислотний гідроліз, продуктами якого є, зокрема, метиловий спирт і бензойна кислота, які, взаємодіючи між собою, утворюють метилбензоат, що має характерний запах:



При тривалому стоянні з реакційної маси випадають кристали бензойної кислоти.

4. Визначають температуру плавлення (не нижче  $195^\circ\text{C}$ ); питоме обертання: від  $-71$  до  $-73^\circ$  (2,5 %-вий водний розчин).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. m.$

2. Алкаліметрія в присутності спирту і хлороформу,  $E = M. m.$

3. Зворотна йодометрія,  $E = 1/2M. m.$

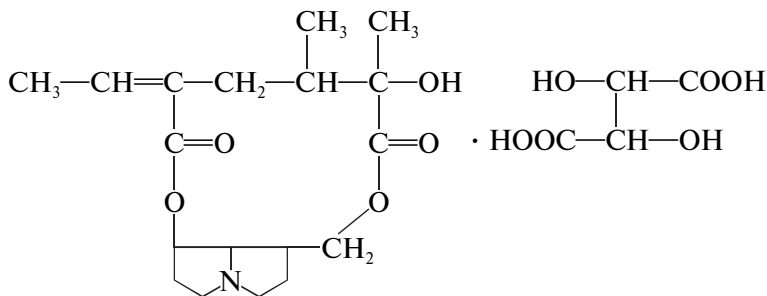
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** Місцевоанестезуючий засіб.

## АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ ПІРОЛІДИНУ

Платифілін і його супутник сенецифілін, які є похідними 1-метилпіролізидину, були виділені в 1935 році О. П. Ореховим і Р. О. Коноваловою з коренів і трави хрестовника широколистоного.

## Платифіліну гідротартрат (Platyphyllini hydrotartras)



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, дуже малорозчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція на тартрат-іони з солями калію (білий кристалічний осад).

2. З реактивом Майєра утворює білий осад.

3. З  $\beta$ -нафтолом у присутності концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при нагріванні з'являється зелене забарвлення.

4. Реакція утворення феруму гідроксамату червоного кольору (складноефірне угруповання).

5. Питоме обертання: від  $-38$  до  $-40^\circ$  (5 %-вий водний розчин).

**Специфічна домішка.** Сенецифілін — недопустима домішка — не повинно бути помутніння при додаванні 5 %-вого розчину амоніаку.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $E = M. m.$

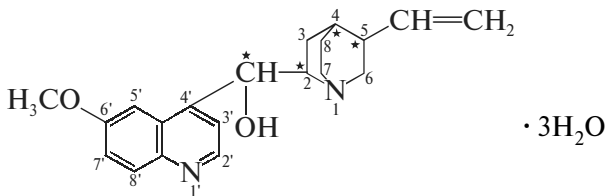
3. Фотоколориметрія — визначення платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій і таблетках за реакцією з тропеоліном 000-II.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

## АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ

До цієї групи належать алкалоїди хінної кори, основним представником яких є хінін:



6'-Метоксихіноліл-(4')-[5-вінілхіноклідил-(2)]-карбінол

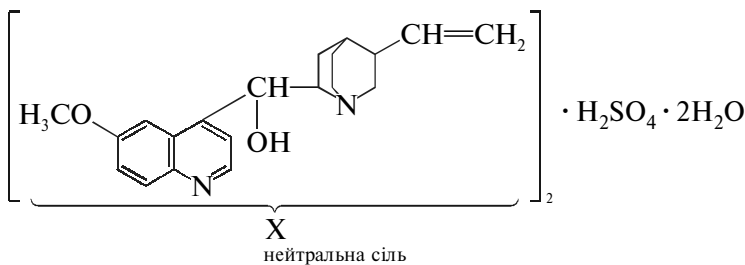
За хімічними властивостями хінін — це двотретинна нітроген-новмісна основа, яка здатна давати два типи солей:

- 1) з одним еквівалентом кислоти (водні розчини мають нейтральну реакцію);
- 2) з двома еквівалентами кислоти (розчини мають кислу реакцію).

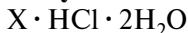
У першу чергу солеутворення протікає по атому нітрогену хіноклідинового циклу, оскільки він має більшу основність.

У медичній практиці застосовують такі солі хініну: хініну сульфат, хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид.

**Хініну сульфат (Chinini sulfas)  
Quinini sulfas\***

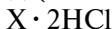


**Хініну гідрохлорид (Chinini hydrochloridum)  
Quinini hydrochloridum\***



нейтральна сіль

**Хініну дигідрохлорид (Chinini dihydrochloridum)**

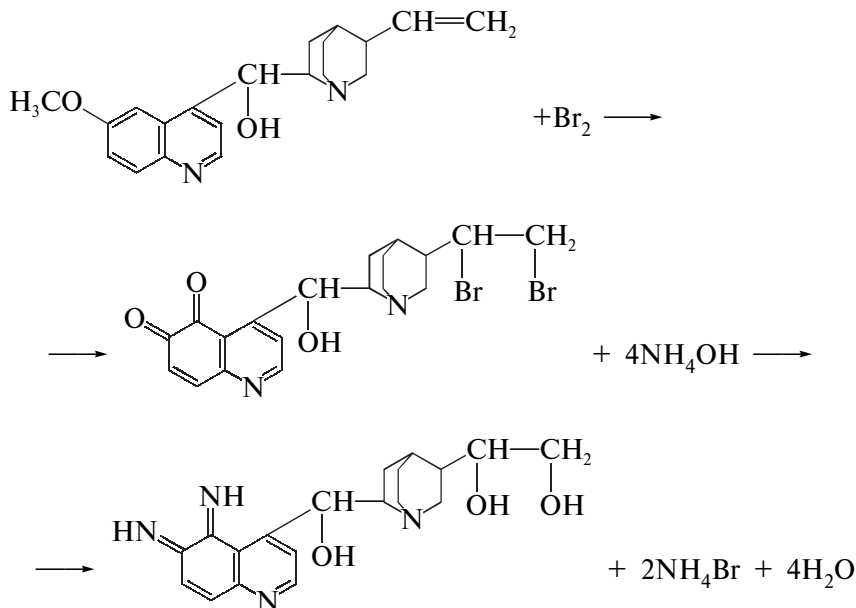


кисла сіль

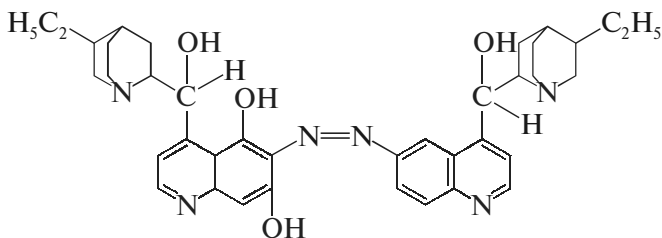
**Властивості.** Солі хініну — безбарвні кристалічні речовини без запаху, дуже гіркі на смак. Під дією світла поступово жовтіють. Усі вони є лівообертаючими оптичними ізомерами.

Лікарські речовини відрізняються за розчинністю: хініну дигідрохлорид — дуже легкорозчинний, хініну гідрохлорид — розчинний, а хініну сульфат — малорозчинний у воді.

**Тотожність.** 1. Реакція талейохінної проби. До розчину солі хініну додають 2—3 краплі бромної води й 1 мл розчину амоніаку — з'являється смарагдово-зелене забарвлення:



У деяких літературних джерелах структуру талейохіну подано інакше:



2. Розчини всіх солей хініну при підкисленні розбавленою сульфатною кислотою дають блакитну флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі.

3. Розрізнявальні реакції — на аніони відповідних солей:  $\text{Cl}^-$  або  $\text{SO}_4^{2-}$ .

4. Питоме обертання 3 %-вих розчинів солей в 0,1M розчині HCl у перерахунку на суху речовину становить:

хініну дигідрохлориду  $-225^\circ$ ;

хініну гідрохлориду  $-245^\circ$ ;

хініну сульфату  $-240^\circ$ .

5. При взаємодії спиртового розчину солі, підкисленої  $H_2SO_4$ , зі спиртовим розчином йоду утворюються характерні (у вигляді листочків) зелені кристали гепатиту —



**Специфічною домішкою** в хініну гідрохлориді є барій — розчин, підкислений HCl, не повинен мутніти впродовж 2 годин після додавання розчину розбавленої  $H_2SO_4$ .

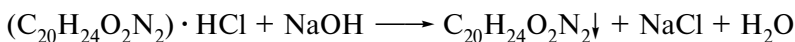
**Кількісне визначення.** 1. Гравіметрія, яка ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні її хлороформом і зважуванні залишку, отриманого після відгонки хлороформу.

Відсотковий вміст солі хініну в перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

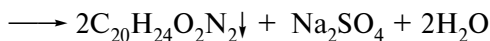
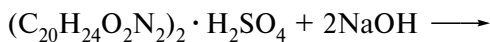
$$X = \frac{m_{\text{в.ф}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав}} \cdot (100 - \%_{\text{вог}})},$$

де  $F$  — гравіметричний фактор (відношення молекулярної маси відповідної солі до молекулярної маси основи хініну).

2. Солі хініну в лікарських формах визначають алкаліметрично в нейтралізованій за фенолфталеїном суміші хлороформу і спирту:



$$E = M. м.$$



$$E = 1/2M. м$$

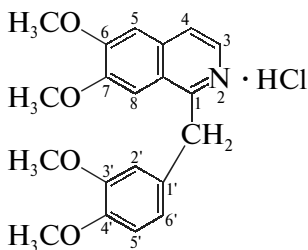
**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протималарійні засоби. Стимулюють мускулатуру матки (хініну сульфат і хініну гідрохлорид).

#### АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ БЕНЗИЛІЗОХІНОЛІНУ

З алкалоїдів цієї групи слід відзначити папаверину гідрохлорид, який широко застосовується в медичній практиці.

## Папаверину гідрохлорид (Papaverini hydrochloridum)



6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-  
ізохіноліну гідрохлорид

Уперше папаверин було виділено з опію.

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Повільно розчинний у воді, малорозчинний у спирті, розчинний у хлороформі, практично нерозчинний у ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

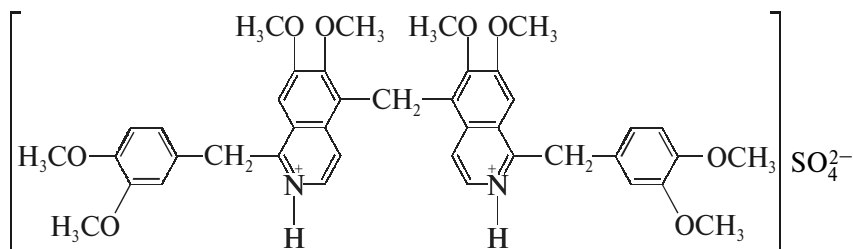
2. З концентрованою  $\text{HNO}_3$  з'являється жовте забарвлення, що при нагріванні переходить в оранжеве. Реакцію проводять у фарфоровій чашці.

3. З концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при нагріванні — фіолетове забарвлення.

4. Після осадження натрію ацетатом визначають температуру плавлення основи папаверину (145—147 °С).

5. З реактивом Маркі — спочатку утворюється червоне забарвлення, потім жовте та яскраво-оранжеве. Під дією бромної води й 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. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M \cdot m$ .

2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі без використання хлороформу, бо папаверин — дуже слабка основа,  $E = M \cdot m$ .

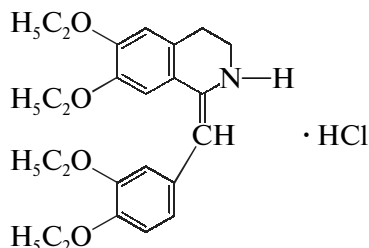
3. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Спазмолітичний засіб.

Близьким за структурою і фармакологічною дією до папаверину гідрохлориду є дротаверину гідрохлорид.

### Дротаверину гідрохлорид (Drotaverine hydrochloride\*) НО-ШПА (Nospanum)

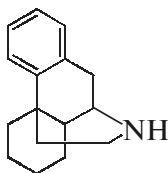


1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-  
1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид

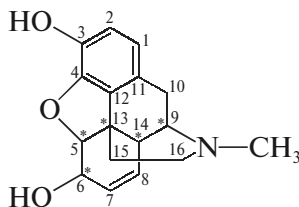
### АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ МОРФІНАНУ

Містяться в опії — висушеному молочному соку, що виділяється з надрізів головок снодійного маку. Суміш гідрохлоридів алкалоїдів опію застосовується під назвою *Отпоропит*.

Основний алкалоїд опію — морфін (від 3 до 20 %) — є похідним морфінану:



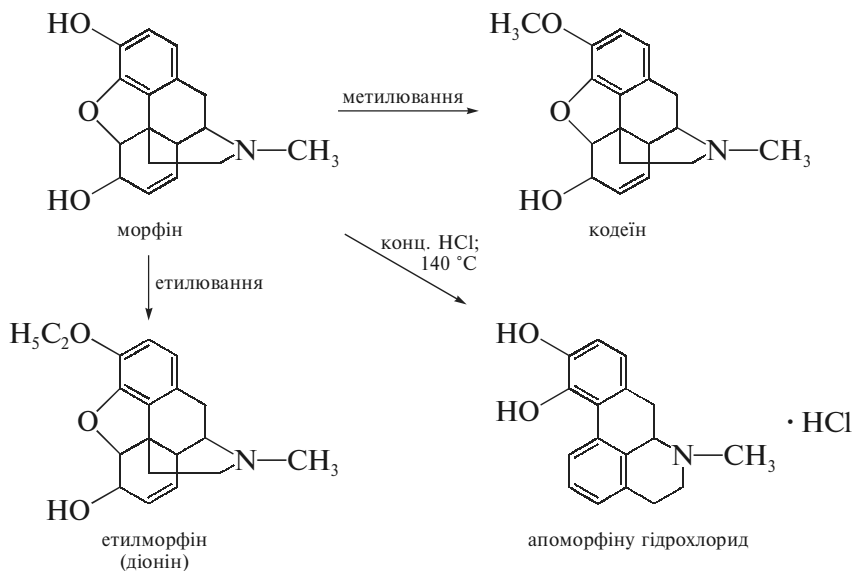
морфінан



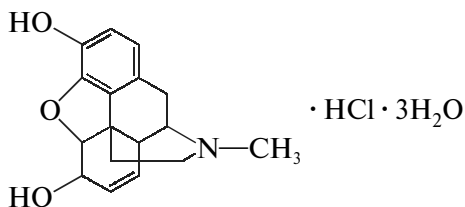
морфін: 3,6-діокси-  
N-метил-4,5-епоксиморфінен-7

У молекулі морфіну 5 асиметричних атомів карбону.

Висока реакційна здатність оксигруп, окисного містка, ненасиченого зв'язку в молекулі морфіну дозволяє отримати велику кількість його напівсинтетичних похідних:



### Морфіну гідрохлорид (Morphini hydrochloridum)



**Властивості.** Білі голчаті кристали або білий кристалічний порошок, що трохи жовтіє при зберіганні. Повільно розчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже малорозчинний у хлороформі та ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони Cl<sup>-</sup>.

2. З реактивом Фреде — фіолетове забарвлення, що переходить у синє, при стоянні — в зелене.

3. При додаванні до розчину лікарської речовини амоніаку виділяється білий кристалічний осад, що розчиняється в розчині NaOH (внаслідок утворення натрієвої солі по фенольному гідроксилу).

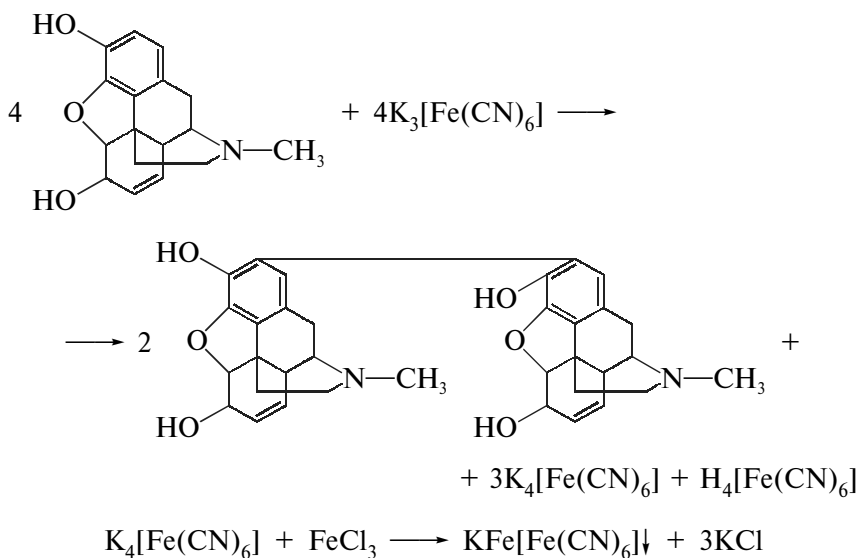
4. З реактивом Маркі — пурпурове забарвлення, що швидко переходить у синьо-фіолетове (відмінність від кодеїну).

5. Питоме обертання: від  $-97$  до  $-99^\circ$  (2 %-вий водний розчин).

6. З розчином  $\text{FeCl}_3$  — 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  $\text{FeCl}_3$  утворюється «берлінська блакить» (синє забарвлення):



9. При взаємодії з концентрованими сульфатною або хлороводневою кислотами утворюється апоморфін, який від додавання концентрованої нітратної кислоти набуває інтенсивно-червоного забарвлення.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$

2. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $E = M. m.$

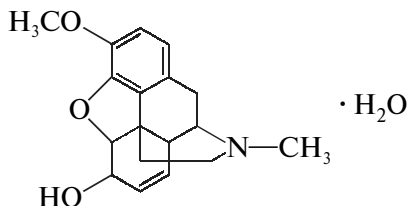
3. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $E = M. m.$

**Зберігання.** У добре закритих банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

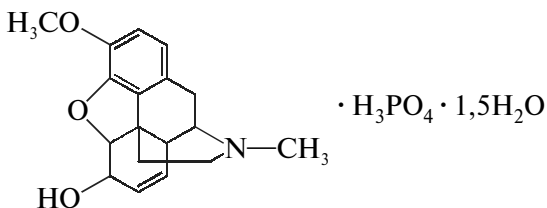
**Застосування.** Анальгетичний (наркотичний) засіб.

Пролонгованим препаратом морфіну є морфілонг — 0,5 %-вий розчин морфіну гідрохлориду в 30 %-вому водному розчині полівінілпіролідону.

**Кодеїн (Codeinum)**  
**Codeine\***



**Кодеїну фосфат (Codeini phosphas)**  
**Codeine phosphate\***



**Властивості.** Кодеїн — безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, хлороформі, розбавлених кислотах.

Кодеїну фосфат — білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивірюється. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у спирті, дуже малорозчинний в ефірі та хлороформі.

**Тотожність.** 1. З реактивом Маркі — синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні.

2. Утворення апоморфіну. При нагріванні з концентрованою H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчином FeCl<sub>3</sub> з'являється синє забарвлення, що переходить у червоне при додаванні 1 краплі розведеної HNO<sub>3</sub>.

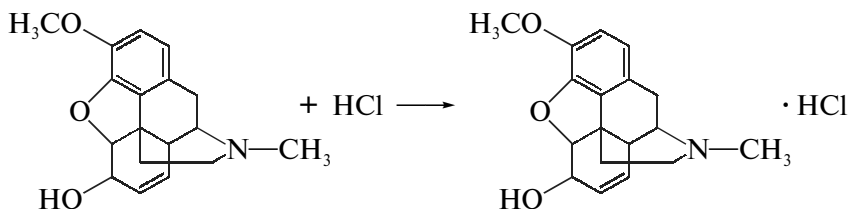
3. З концентрованою HNO<sub>3</sub> — оранжеве забарвлення.

Кодеїну фосфат ідентифікують також:

а) за реакцією на PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> з AgNO<sub>3</sub> — жовтий осад Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>;

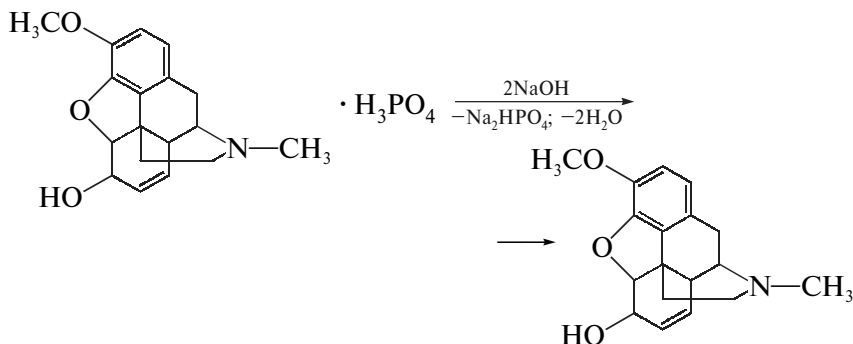
б) за температурою плавлення основи кодеїну, виділеного під дією NaOH (154—157 °C).

**Кількісне визначення.** Кодеїн як сильну основу визначають ацидиметрично у водно-спиртовому середовищі, індикатор — метиловий червоний,  $E = M. м.$ :



Кодеїну фосфат кількісно визначають:

- ацидиметрично в неводному середовищі,  $E = M. м.$ ;
- алкаліметрично в присутності спирто-хлороформної суміші (1:2), індикатор — фенолфталеїн,  $E = 1/2M. м.$ :

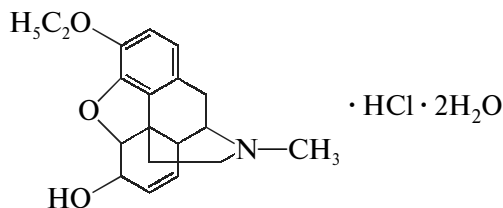


**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Анальгезуючі (наркотичні) і протикашльові засоби.

### Етилморфіну гідрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum)

Діонін



**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Розчинний у воді і спирті, малорозчинний у хлороформі, дуже малорозчинний в ефірі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. При нагріванні з концентрованою  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і розчином  $\text{FeCl}_3$  з'являється зелене, потім фіолетово-синє забарвлення, що переходить у червоне від додавання 1 краплі розведеної  $\text{HNO}_3$  (утворення апоморфіну).

3. Йодоформна проба. При нагріванні до кипіння суміші лікарського засобу, кристалічного йоду і розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу.

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M \cdot m$ .

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $E = M \cdot m$ .

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

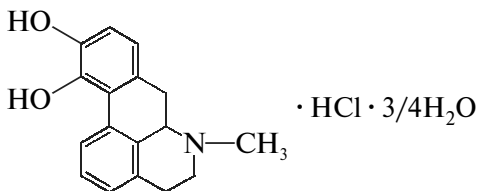
**Застосування.** Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб. Для лікування очей як протизапальний засіб.

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ — ПОХІДНІ АПОРФІНУ

Похідні апорфіну зустрічаються у природній сировині (глауцин у траві мачка жовтого) і можуть бути отримані синтетично з алкалоїдів, похідних фенантренизохіноліну.

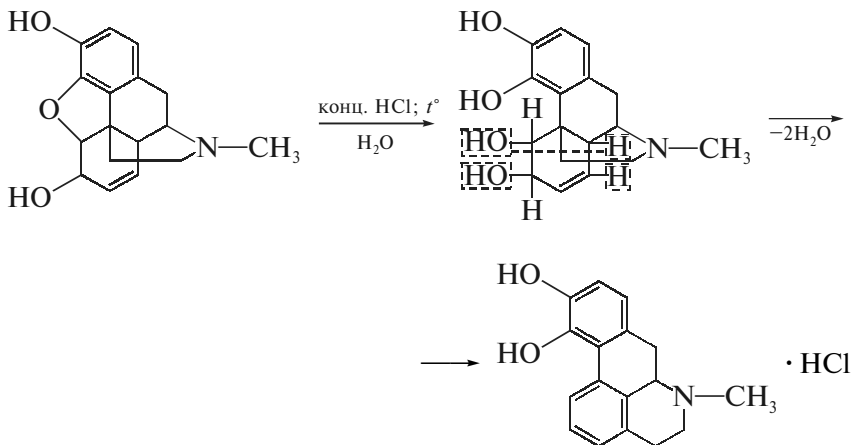
У медичній практиці застосовують апоморфіну гідрохлорид і глауцину гідрохлорид.

### Апоморфіну гідрохлорид (*Apomorphini hydrochloridum*)



**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.

**Здобування.** Нагріванням морфіну з концентрованою хлороводновою кислотою:



**Тотожність.** 1. Після підкислення розведеною  $\text{HNO}_3$  у фільтраті визначають іони  $\text{Cl}^-$ .

2. При додаванні концентрованої  $\text{HNO}_3$  — криваво-червоне забарвлення.

3. При взаємодії з розчином  $\text{I}_2$  в присутності  $\text{NaHCO}_3$  та ефіру — ефірний шар забарвлюється в червоно-фіолетовий колір, а водний стає зеленим.

4. Питоме обертання: від  $-46$  до  $-52^\circ$  (1,5 %-вий розчин в 0,02M розчині HCl).

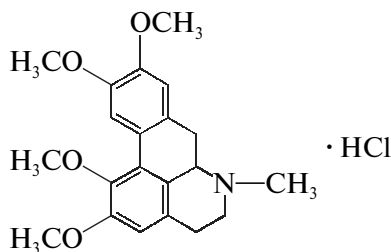
**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. m.$

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

**Застосування.** Блювотний і відхаркувальний засіб.

### Глауцину гідрохлорид (*Glaucini hydrochloridum*)

#### Глаувент



#### 4,5,7,8-Тетраметоксіпорфіну гідрохлорид

Алкалоїд трави мачка жовтого.

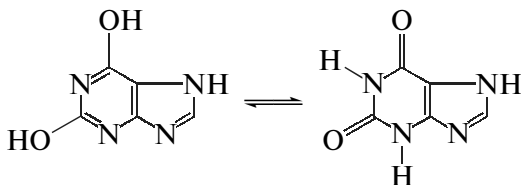
**Властивості.** Білий або світло-кремовий дрібнокристалічний порошок. Розчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

**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.

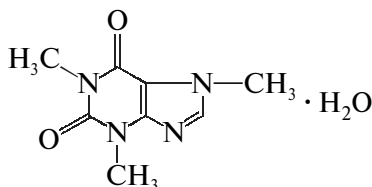
### АЛКАЛОЇДИ — ПОХІДНІ ПУРИНУ

Пуринові алкалоїди є похідними ксантину — 2,6-дигідрокси-пурину, який може існувати у вигляді енольної чи кетонної форм:



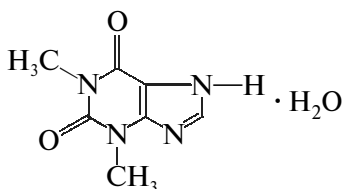
У медичній практиці застосовують кофеїн, теофілін і теобромін, а також подвійні солі — кофеїн-бензоат натрію та еуфілін, які відрізняються кращою розчинністю у воді, ніж відповідні алкалоїди.

### Кофеїн (Coffeinum) Caffeine\*



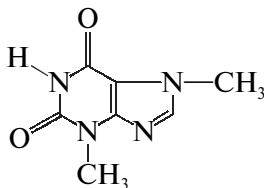
1,3,7-Триметилксантин

### Теофілін (Theophyllinum)



1,3-Диметилксантин

## Теобромін (Theobrominum)



3,7-Диметилксантин

**Властивості.** Кофеїн — білі шовковисті голчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивірюються, при нагріванні — сублімуються. Повільно розчинний у воді, легкорозчинний у гарячій воді й хлороформі, важкорозчинний у спирті, дуже малорозчинний в ефірі.

Теобромін — білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже малорозчинний 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.

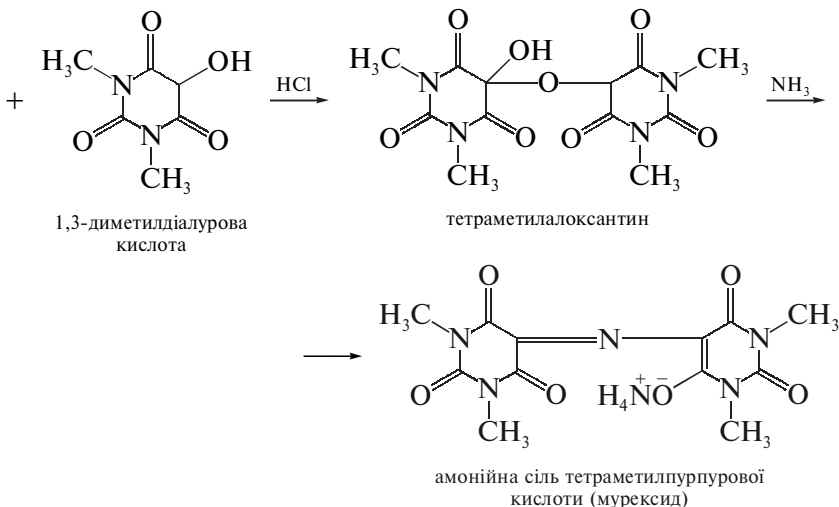
Кофеїн — дуже слабка основа, утворює з кислотами нестійкі солі за рахунок нітрогену в положенні 9.

Теобромін і теофілін — амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атома гідрогену при нітрогені в положенні 1 або 7).

**Здобування.** Природні джерела цих алкалоїдів — листя чаю, боби какао, зерна кофе. Зараз їх добувають синтетичним шляхом з сечової кислоти.

**Тотожність.** Спільна реакція — мурексидна проба. Лікарську речовину у фарфоровій чашці обробляють окисником ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Br}_2$ , концентрованою  $\text{HNO}_3$  або ін.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишку 1—2 краплями розчину амоіаку з'являється пурпурово-червоне забарвлення:

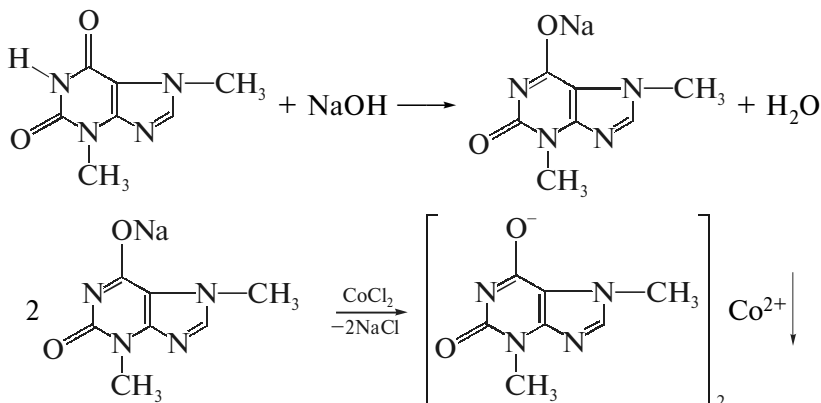




**Специфічні реакції.** На кофеїн: 1) з 0,1 %-вим розчином таніну — білий осад, розчинний у надлишку реактиву;

2) з 0,1M розчином йоду в присутності HCl — бурий осад  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{I}_4 \cdot \text{HI}$ , розчинний у надлишку лугу;

На теобромін: 1) реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії лугу з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином  $\text{CoCl}_2$  — з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірувато-блакитного кольору:



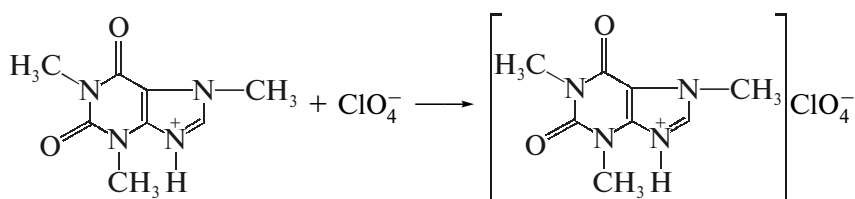
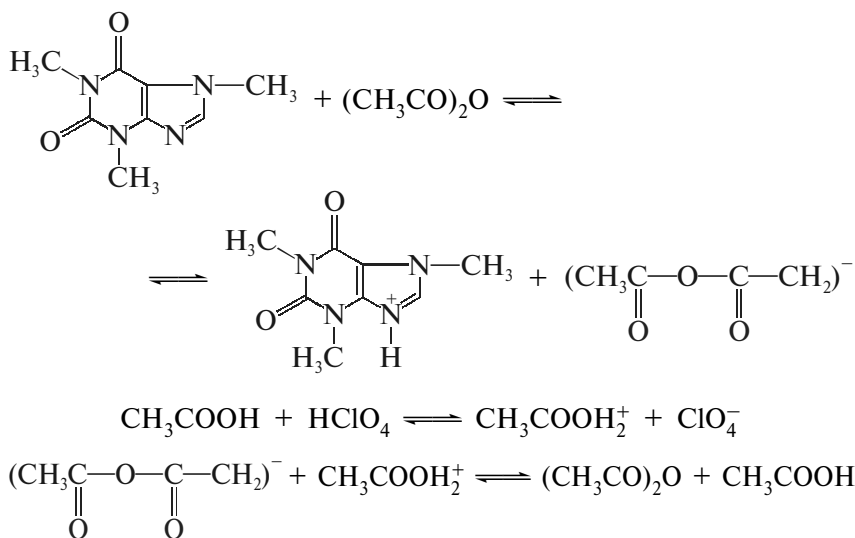
2) реакція натрієвої солі теоброміну з розчином  $\text{AgNO}_3$  — утворюється густа желатиноподібна маса (срібна сіль), яка розріджується при нагріванні до  $80^\circ\text{C}$  і знову застигає при охолодженні.

На теофілін: 1) реакція натрієвої солі теофіліну з розчином  $\text{CoCl}_2$  — утворюється білий з рожевим відтінком осад кобаль-

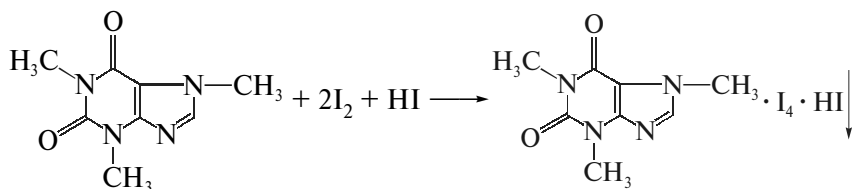
тової солі (подібно до утворення срібної солі в кількісному визначенні);

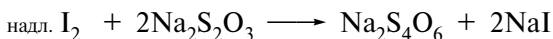
2) з лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти.

**Кількісне визначення.** К о ф е ї н: 1) ацидиметрія в неводному середовищі. Попередньо висушену наважку розчиняють у суміші оцтового ангідриду та бензолу і титрують розчином  $\text{HClO}_4$  в льодяній оцтовій кислоті до жовтого забарвлення, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. м.$ ;

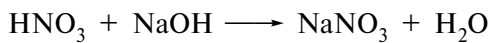
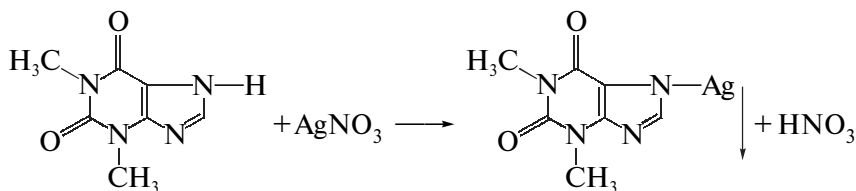
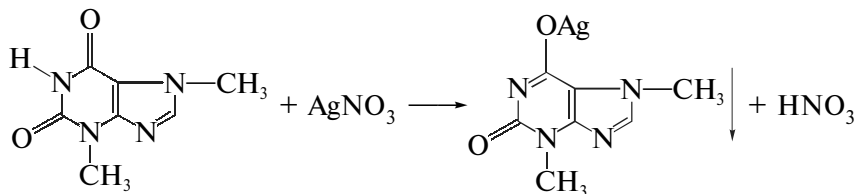


2) йодометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/4M. м.$ :





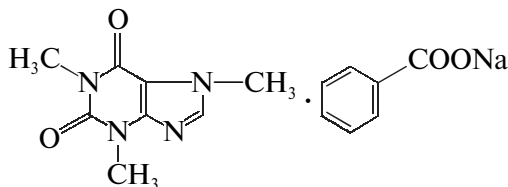
Теобромін і теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні срібних солей із виділенням еквівалентних кількостей азотної кислоти, котру відтитрують 0,1M розчином натрію гідроксиду, індикатор — феноловий червоний,  $E = M. м.$ :



**Зберігання.** Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберігають у добре 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) і діуретичні засоби.

### Кофеїн-бензоат натрію (Coffeinum-natrii benzoas)



**Властивості.** Білий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

**Здобування.** Добувають змішуванням і випарюванням досуха водних розчинів, що містять еквімолекулярні кількості кофеїну і натрію бензоату.

**Тотожність.** 1. Кофеїн ідентифікують: 1) за температурою плавлення (234—237 °С) після екстрагування хлороформом з лужного розчину;

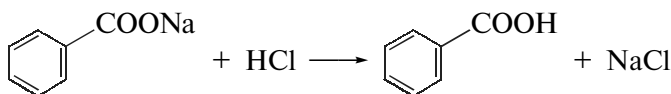
- 2) мурексидною пробою;
  - 3) реакцією з розчином таніну;
  - 4) реакцією з розчином йоду.
2. Натрію бензоат підтверджують:

1) за реакцією з  $\text{FeCl}_3$  — осад рожево-жовтого кольору (див. натрію бензоат);

2)  $\text{Na}^+$  — жовте забарвлення полум'я пальника.

**Кількісне визначення.** 1. Вміст кофеїну визначають йодометрично (див. кофеїн). У перерахунку на суху речовину його має бути не менше 38 і не більше 40 %.

2. Натрію бензоат визначають ацидиметрично в присутності змішаного індикатору (розчин метилового оранжевого і метиленового синього у співвідношенні 1:1) та ефіру (для екстрагування бензойної кислоти, що виділяється в процесі титрування),  $E = M. m.$ :



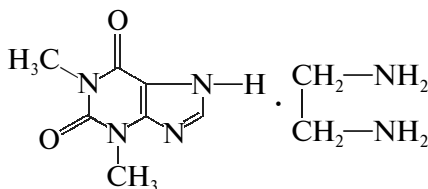
Натрію бензоату в перерахунку на суху речовину має бути не менше 58 і не більше 62 %.

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) Aminophylline\*



Теофілін з 1,2-етилендіаміном

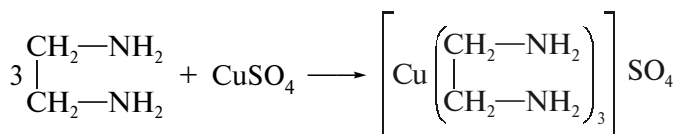
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким амоніачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді; водні розчини мають лужну реакцію.

**Тотожність.** 1. Теофілін ідентифікують:

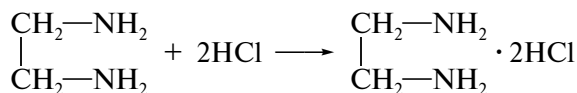
1) мурексидною пробою;

2) за температурою плавлення (269—274 °С) після підкислення HCl до pH = 4—5.

2. Етилендіамін підтверджують розчином купрум(II) сульфату — утворюється яскраво-фіолетове забарвлення:



**Кількісне визначення.** 1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор — метиловий оранжевий,  $E = 1/2M. м.$ :



Етилендіаміну в еуфіліні має бути 14—18, 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,  $E = M. м.$

Вміст безводного теофіліну в еуфіліні має бути 80—85, в еуфіліні для ін'єкцій 75—82 %.

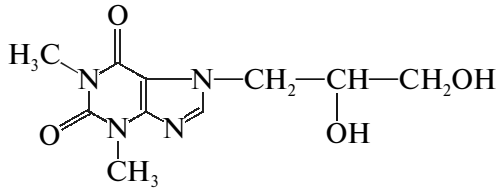
У лікарських формах еуфілін найчастіше визначають за етилендіаміном з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

**Зберігання.** Ураховуючи здатність поглинати CO<sub>2</sub>, зберігають у добре закупореній заповненій доверху тарі, вберігаючи від дії світла і вологи.

**Застосування.** Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньом'язово (12 і 24 %-ві розчини) і внутрішньосудинно (2,4 %-вий розчин).

Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

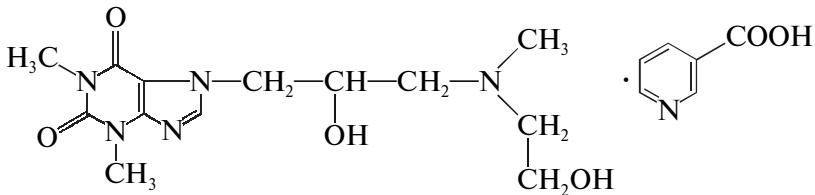
## Дипрофілін (Diprophyllinum)



7-(2',3'-Діоксипропіл)-теофілін

**Застосування.** Менш токсичний, ніж теофілін. Використовують при спазмах коронарних судин, серцевій і бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі.

## Ксантинолу нікотинат (Xantinioli nicotinas) Комплагін, Теонікол



7-[2'-Окси-3'-(N-метил-β-оксіетиламіно)-пропіл]-теофіліну нікотинат

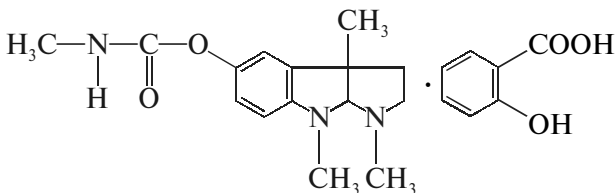
**Застосування.** Засіб для поліпшення периферичного і церебрального кровообігу.

## АЛКАЛОЇДИ – ПОХІДНІ ІНДОЛУ

Основними представниками індольних алкалоїдів є:

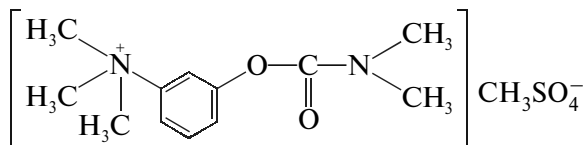
- 1) алкалоїди калабарських бобів — фізостигмін;
- 2) алкалоїди блювотного горіха — стрихнін;
- 3) алкалоїди раувольфії — резерпін;
- 4) алкалоїди маточних ріжків — ергоалкалоїди.

## Фізостигміну саліцилат (Physostigmini salicylas) Eserini salicylas\*



Синтетичний замінник за дією

**Прозерин (Proserinum)**  
**Neostigmine methylsulfate\***



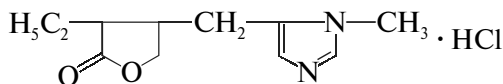
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, вберігаючи від дії світла.

**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 правообертаючий цис-ізомер.

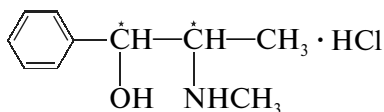
**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі.

**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Cl}^-$ .

2. Реакція утворення надхромових кислот ( $\text{H}_2\text{O}_2$  + конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  +  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ), які в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють хлороформний шар у синьо-фіолетовий колір. За відсутності пілокарпіну забарвлений продукт хлороформом не екстрагується.



## Ефедрину гідрохлорид (*Ephedrini hydrochloridum*)

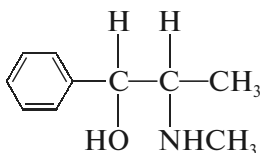


(-)-1-Феніл-2-метиламінопропанолу-1 гідрохлорид

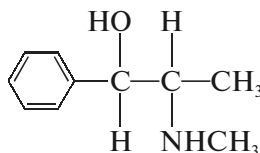
**Властивості.** Безбарвні голчасті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

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.

**Здобування.** Ефедрин і його ізомер псевдоэфедрин знаходяться в різноманітних видах ефедри. Зараз здобувають синтетично. Природний алкалоїд є лівообертаючим *еритро*-ізомером ефедрину.



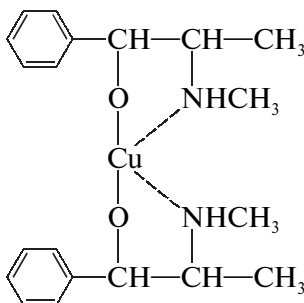
ефедрин  
(*еритро*-ізомер)



псевдоэфедрин  
(*трео*-ізомер)

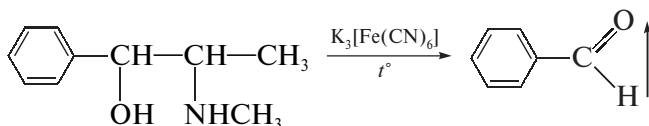
**Тотожність.** 1. Реакція на іони Cl<sup>-</sup>.

2. При додаванні до розчину лікарської речовини CuSO<sub>4</sub> 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 гексацианоферату (III) з'являється запах бензальдегіду (гіркого мигдалю):



4. Питоме обертання: від  $-33$  до  $-36^\circ$  (5 %-вий водний розчин).

**Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату,  $E = M. м.$

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі,  $E = M. м.$

3. Аргентометрія за пов'язаною  $\text{HCl}$ ,  $E = M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Симпатоміметичний (судинозвужувальний, бронхорозширювальний) 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  $\text{C}_m(\text{H}_2\text{O})_n$ . За хімічними властивостями вуглеводи — полігідроксильні сполуки, що містять або утворюють під час гідролізу альдегідну або кетогрупу.

Вуглеводи класифікують:

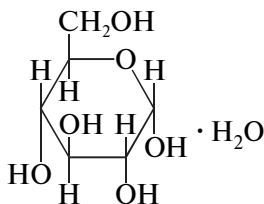
1) за кількістю атомів карбону в молекулі — тетрози, пентози, гексози, гептози і т. п.;

2) за основною функціональною групою — альдози і кетози;

3) за кількістю атомів у циклі (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).

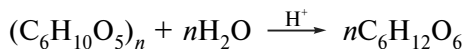
### Глюкоза (Glucosum)



**Властивості.** Безбарвні кристали або білий дрібнокристалічний порошок без запаху, солодкий на смак. Розчинний в 1,5 частинах

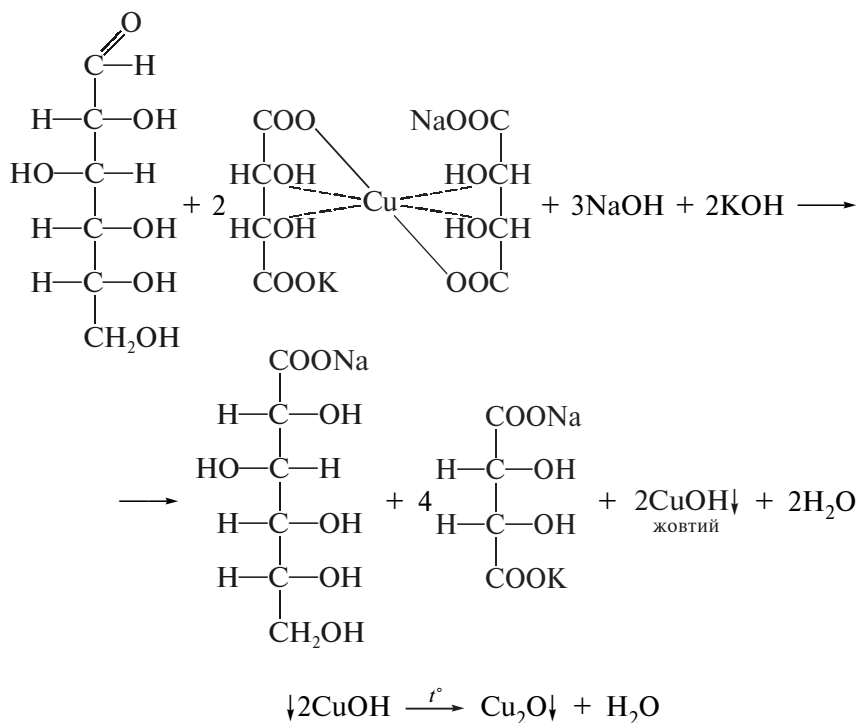
води, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Здобування.** Для медичних цілей глюкозу здобувають 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 за 30 °С, — кристалогідрат, що містить одну молекулу води:  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$

**Тотожність.** При нагріванні до кипіння розчину глюкози з реактивом Фелінга випадає цегляно-червоний осад:



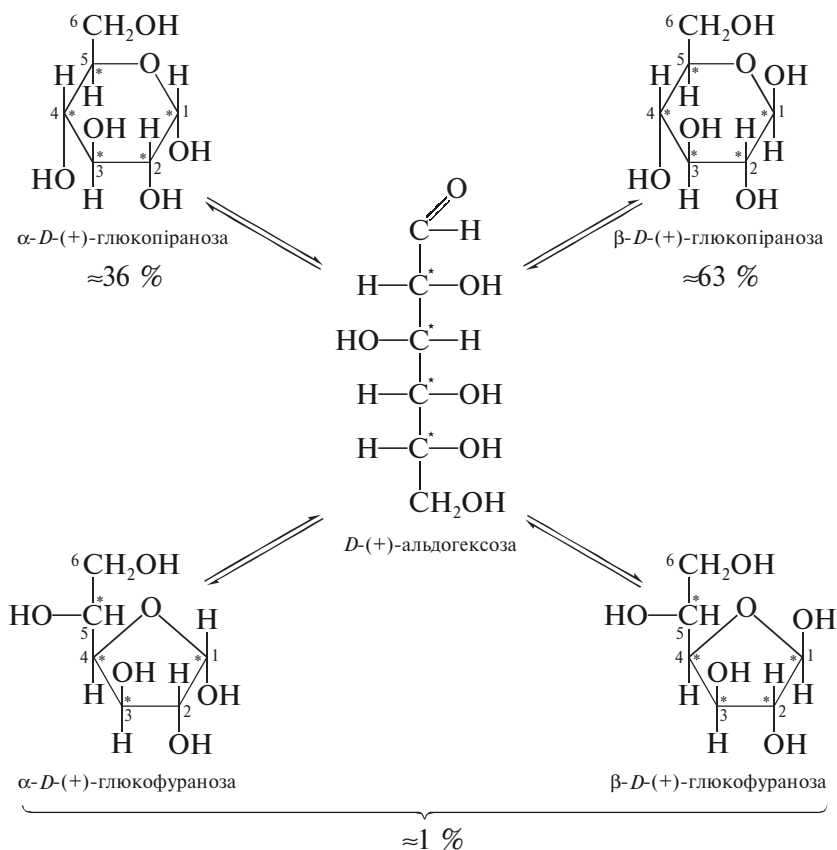
Окрім реактиву Фелінга, для окиснення глюкози може бути використаний аміачний розчин аргентуму нітрату (реакція «срібного дзеркала») та реактив Несслера.

У методиках експрес-аналізу лікарських форм для ідентифікації глюкози використовують також реакцію з тимолом і концентрованою сульфатною кислотою — з'являється темно-червоне за-

барвлення, або взаємодію з резорцином і розведеною хлороводною кислотою — при нагріванні до кипіння з'являється рожеве забарвлення.

Оскільки глюкоза — оптично активна речовина, для підтвердження тотожності і чистоти фармакопея рекомендує встановлювати пито́ме оберта́ння. Для глюкози характерним є явище мутаротації — зміна з плином часу кута оберта́ння свіжо-приготованих 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 пито́ме оберта́ння близько  $+119^\circ$ ;  $\beta$ -D-(+)-глюкопіраноза — близько  $+19^\circ$ . У результаті взаємних перетворень утворюється рівноважна суміш різноманітних тауто-

мерних форм *D*-глюкози, що містить  $\approx 63\%$   $\beta$ -*D*-(+)-глюкопіранози,  $\approx 36\%$   $\alpha$ -*D*-(+)-глюкопіранози і менше  $1\%$  суми ациклічної форми і глюкофураноз. Питоме обертання цієї суміші становить  $+51,5 \dots +53^\circ$ . Для прискорення встановлення рівноваги як катализатор 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, у який зорієнтовано гідроксил у останнього асиметричного атома карбону.

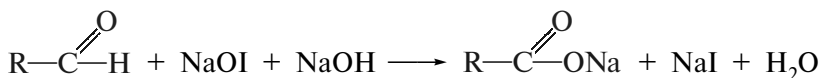
**Специфічна домішка.** Якщо гідроліз крохмалю відбувся не повністю, глюкоза може містити специфічну домішку — декстрин. Перевіряючи її наявність, додають до водного розчину речовини спирт — розчин має залишатися прозорим.

**Кількісне визначення.** 1. ФС не передбачає визначення кількісного вмісту глюкози в субстанції. Вміст глюкози в розчинах для ін'єкцій визначають методом рефрактометрії.

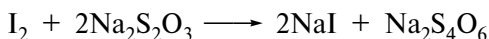
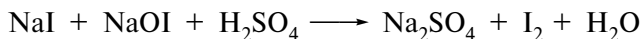
2. Поляриметрія.

3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M. м.$

До досліджуваної речовини додають надлишок титрованого розчину йоду і розчин натрію гідроксиду:



Через деякий час додають розчин сульфатної кислоти і надлишок йоду відтитровують натрію тіосульфатом:

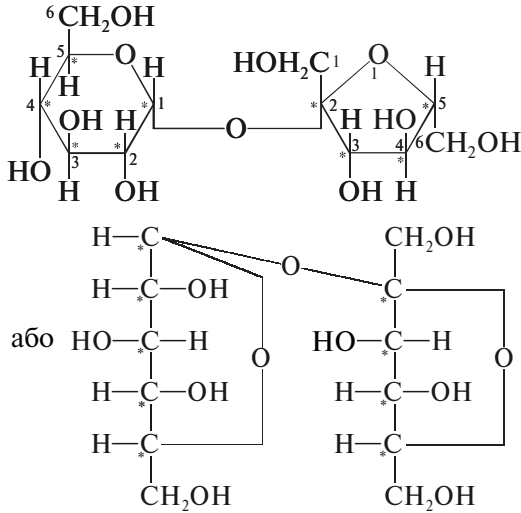


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі.

**Застосування.** При захворюваннях серця, при лікуванні шоку, колапсу, як джерело легко засвоюваного організмом харчування, що поліпшує функції різноманітних органів.

## Сахароза (Saccharum)



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.

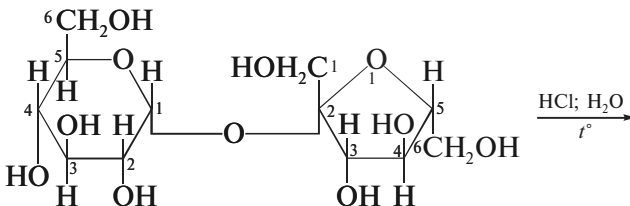
Плавиться при температурі 184—185 °С, при подальшому нагріванні темніє й перетворюється в буру, гірку на смак масу (карамель).

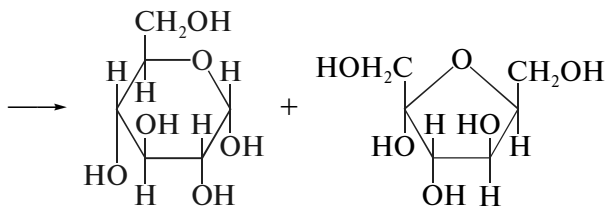
Оскільки глікозидний зв'язок у молекулі сахарози утворюють напівацетальні гідроксили глюкози і фруктози, тобто напівацетальний гідроксил глюкози зв'язаний, сахароза є не відновлюючим і не мутаротуючим цукром.

**Тотожність.** Реакція з кобальту нітратом у лужному середовищі — з'являється характерне фіолетове забарвлення.

У лікарських формах сахарозу ідентифікують за реакцією з резорцином — при нагріванні в присутності розведеної хлороводневої кислоти з'являється червоне забарвлення.

При нагріванні підкислених водних розчинів сахароза легко гідролізується з утворенням інвертного цукру:





Питоме обертання розчину сахарози до гідролізу становить:

$$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ.$$

У результаті гідролізу утворюється еквімолекулярна суміш цукрів, яка складається з рівних кількостей глюкози  $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$  і фруктози  $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ .

Сумарне обертання буде від'ємним ( $\approx -40^\circ$ ). Таким чином, явище зміни не тільки кута, але й знака обертання після гідролізу речовини називають **я в и щ е м і н в е р с і ї**.

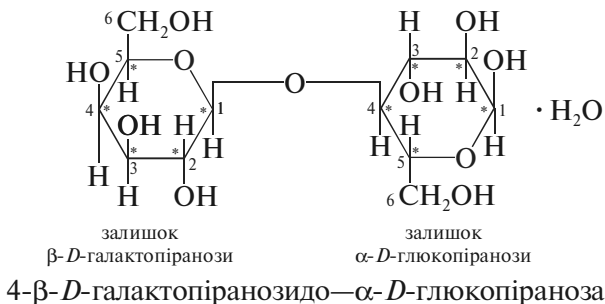
**Специфічна домішка.** Домішку інвертного цукру визначають взаємодією з реактивом Фелінга — не повинен випадати жовтий або червоний осад.

**Кількісне визначення.** Проводять рефрактометричним, поляриметричним методом або після гідролізу в присутності хлороводневої кислоти методом Бертрана за продуктами взаємодії з реактивом Фелінга.

**Зберігання.** У добре 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 молоці ссавців; жіноче молоко містить 5–8, коров'яче — 4–6 % лактози.

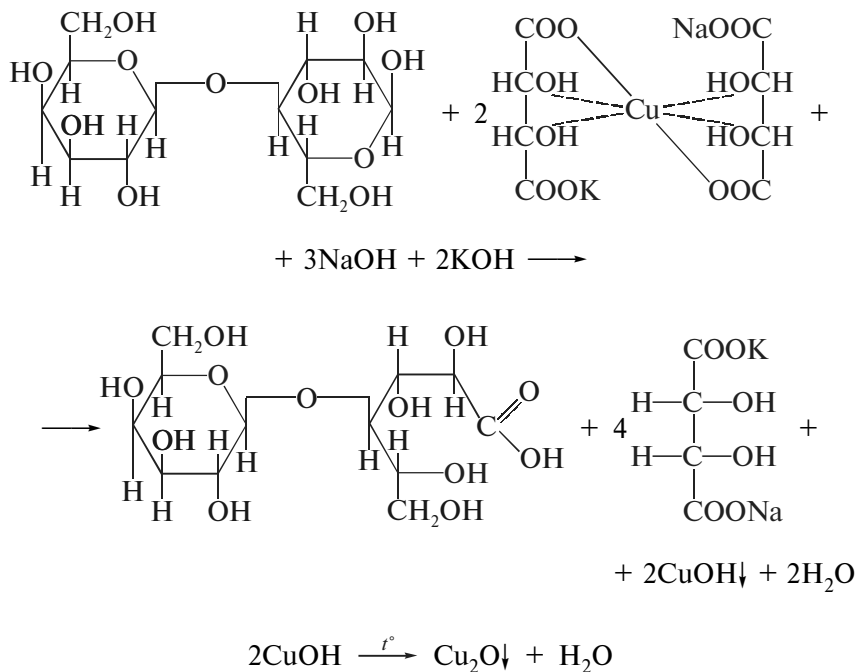
**Властивості.** Білі кристали або білий кристалічний порошок без запаху, зі слабким солодким смаком. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у спирті, нерозчинний в ефірі та хлороформі.

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 мутаротуючим і відновлюючим цукром.

**Здобування.** У промисловому масштабі лактозу отримують як побічний продукт під час виробництва сиру.

**Тотожність.** 1. Розчин лактози відновлює реактив Фелінга:



2. Питоме обертання лактози становить від +52 до +53,5° (5 %-вий водний розчин). Вимірювання кута обертання проводять через 20 хвилин після додавання до розчину молочного цукру 2 крапель розчину амоніаку.

**Кількісне визначення** лактози можна проводити тими ж методами, що й глюкози.

**Зберігання.** У добре 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

Г л і к о з и д и — це природні вуглеводомісні 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 вуглеводу, 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) фенологлікозиди (глікозиди толокнянки — арбутин);
- 2) антрахінонглікозиди (глікозиди жостеру, ревеню, алоє);
- 3) флавоноглікозиди (катехіни, рутин);
- 4) нітрогеномісні (амігдалин);
- 5) глюкоалкалоїди (соласодин);
- 6) стероїдні глікозиди (серцеві глікозиди);
- 7) дубильні речовини (танін);
- 8) сапоніни.

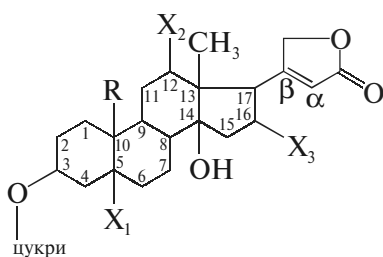
Серцеві глікозиди — біологічно активні речовини, що містяться в деяких видах рослин або виділеннях окремих видів жаб і здатні в малих дозах проявляти специфічну дію на серцевий м'яз.

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 ефіри (*D*-цимароза, *L*-олеандроза).

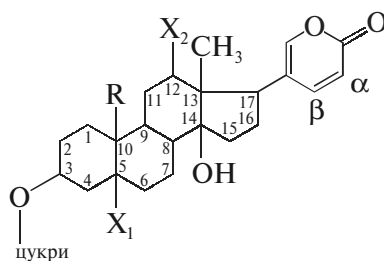
Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанпергідрофенантрени.

За хімічною будовою аглікони можна поділити на дві групи, що відрізняються структурою приєданого 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,— б у ф а д і е н о л і д а м и:



карденоліди



буфадієноліди

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	—	—
Дігоксигенін	—CH <sub>3</sub>	—	—OH	—
Олеандригенін	—CH <sub>3</sub>	—OCOCH <sub>3</sub>	—	—
Строфантин	—C(=O) H	—	—	—OH

**Тотожність.** Для встановлення тотожності 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 льодяної оцтової кислоти й змі-

шують із сумішшю оцтового ангідриду і концентрованої сульфатної кислоти. 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 %-ву трихлороцтову кислоту — 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 фосфорної і сульфатної кислот з феруму (III) хлоридом; розчин феруму перхлорату в сульфатній кислоті і т. ін.

Друга група кольорових реакцій ґрунтується на виявленні п'ятичленного лактонного циклу в молекулі карденолідів. До їх числа належать:

1. Реакція Легалія — при взаємодії в лужному середовищі з натрію нітропрусидом з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

2. Реакція Раймонда — в лужному середовищі з *m*-динітробензолем з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

3. Реакція Бальєта — з лужним розчином пікринової кислоти з'являється оранжево-червоне забарвлення. Для підтвердження шестичленного лактонного кільця в буфадієнолідах використовують розчин стибію (III) хлориду; при нагрівання 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 реакції:

1. Реакція Келлера—Кіліані: розчин глікозиду в льодяній оцтовій кислоті, що містить феруму (III) хлорид, нашаровують на концентровану сульфатну кислоту. 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 ксантідролом або антроном у присутності льодяної оцтової кислоти з наступним додаванням декількох крапель сульфатної або фосфатної кислоти з'являється червоне або зелене, синьо-зелене забарвлен-

ня. У ході реакції під дією концентрованих кислот цукровий компонент утворює фурфурол або його похідні, які конденсуються з ксантгідролом або антроном.

Тотожність лікарських речовин з групи серцевих глікозидів можна підтвердити за питомим обертанням. 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 високо-ефективної 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 піддослідних тварин. Потім розраховують вміст жаб'ячих (ЖОД), котячих (КОД), голубиних (ГОД) одиниць дії в 1 г речовини, що досліджується, в 1 таблетці або в 1 мл розчину.

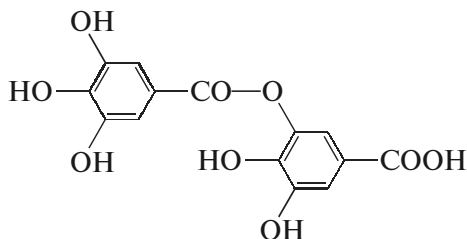
**Зберігання.** Серцеві глікозиди та їх препарати зберігають у добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла і вологи.

**Застосування.** Як кардіотонічні засоби. Відрізняються вони за силою, тривалістю, швидкістю проявлення дії, впливом на центральну нервову систему.

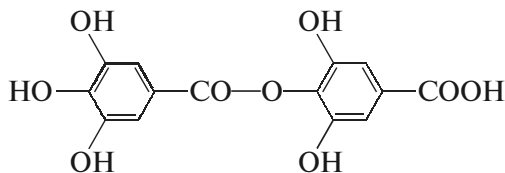
## ДУБИЛЬНІ РЕЧОВИНИ, АБО ТАНИНИ

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 дигаллової кислоти. Існує два ізомери — *m*- і *p*-дигаллові кислоти.

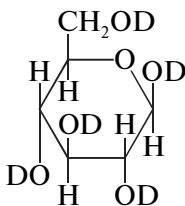


*m*-дигаллова кислота



*n*-дигаллова кислота

З танінів, що використовуються в медицині, найбільше значення має пентадигаллоїл-глюкоза:



*D* — залишок дигаллової кислоти

**Хімічні 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 гексаціаноферату (III) вони дають насичене червоне забарвлення.

Наявність фенольних гідроксилів зумовлює реакцію дубильних речовин з 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 (Tanninum)

**Властивості.** Аморфний порошок світло-жовтого або бурувато-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, терпкий на смак. Легкорозчинний у воді і спирті, дуже малорозчинний в ефірі, хлороформі і бензолі. Водні розчини мають кислу реакцію.

**Тотожність.** 1. Для підтвердження тотожності до 10 %-вого водного розчину таніну додають рівний об'єм розведеної сульфатної кислоти — виділяється об'ємний жовтуватий осад таніну.

2. 1 %-вий розчин таніну з розчином феруму (III) хлориду дає чорне з синім відтінком забарвлення, що зникає від додавання розведеної сульфатної кислоти.

**Специфічні домішки.** Домішки камеді, декстрину, цукру й солей визначають, додаючи до розчину таніну спирт, а потім ефір. Розчин має залишатися прозорим.

**Зберігання.** У добре 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 %-вим водним розчином).

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ВІТАМІНІВ

**В і т а м і н и** — 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 (провітамінами).

Спочатку існувала **к л а с и ф і к а ц і я в і т а м і н і в** за літерами латинської абетки, тобто в міру відкриття окремих вітамінів їх позначали буквами латинського алфавіту, а також класифікували за біологічним значенням.

Так, вітамін Е — токоферол (такий, що несе дітонародження), С — антискорбутний. 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 В<sub>15</sub>), кислота пантотенова (вітамін В<sub>3</sub>).

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

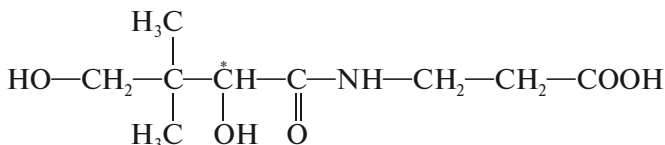
До похідних поліокси- $\gamma$ -лактонів ненасичених карбонових кислот належить аскорбінова кислота. Вона широко розповсюджена в природі. Особливо багатий на неї рослинний світ: свіжі овочі, фрукти, глиця та ін. У промисловості аскорбінову кислоту синтезують з *D*-глюкози.

До вітамінів аліфатичного ряду, похідних ефірів глюконової кислоти, належить пангамова кислота (вітамін  $B_{15}$ ). У медицині використовують її кальцієву сіль.

Пангамова кислота входить до складу рисових висівок, дріждів, крові, печінки. За хімічною структурою це ефір *D*-глюконової і диметиламінооцтової кислот.

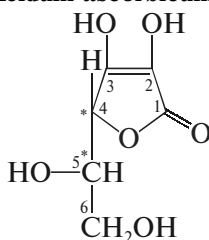
До вітамінів аліфатичного ряду, похідних  $\beta$ -амінокислот, належить пантотенова кислота. Багаті на неї дріжджі, кав'яр, печінка та яечний жовток.

За хімічною будовою пантотенова кислота — це амід, утворений  $\beta$ -аланіном і  $\alpha,\gamma$ -діокси- $\beta,\beta$ -диметилмасляною (пантоєвою) кислотою:



У медичній практиці застосовується кальцієва сіль пантотенової кислоти.

### Аскорбінова кислота (Acidum ascorbinicum) Acidum ascorbicum\*



$\gamma$ -Лактон-2,3-дегідро-*L*-гулонової кислоти

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, кислий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі, бензолі, хлороформі.

Аскорбінова кислота — оптично активна сполука, тому для перевірки її якості визначають питоме обертання.

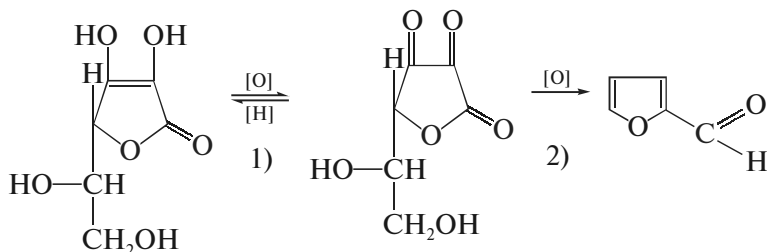
За рахунок ендіольного угруповання вона проявляє одночасно відновні й кислотні властивості.

Її кислотний характер обумовлений рухомістю гідрогену гідроксильної групи в положенні 3; при титруванні лугом аскорбінова кислота поводитья як одноосновна кислота (див. кількісне визначення).

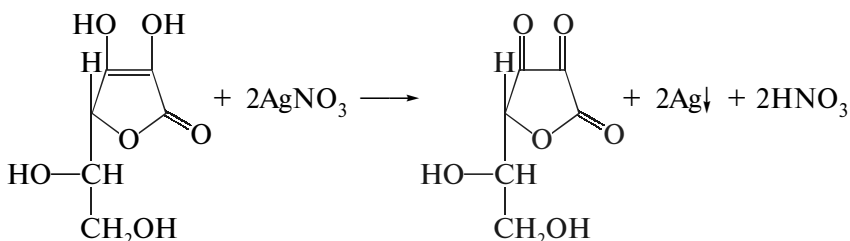
Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

1) оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти (кетонна форма);

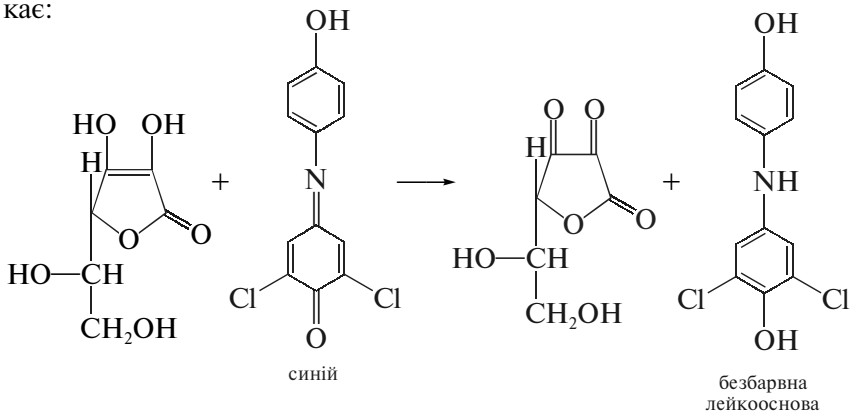
2) необоротний процес окиснення, який врешті-решт призводить до фурфуролу:



**Тотожність.** 1. До розчину аскорбінової кислоти додають розчин аргентуму нітрату — випадає темний осад металічного срібла:

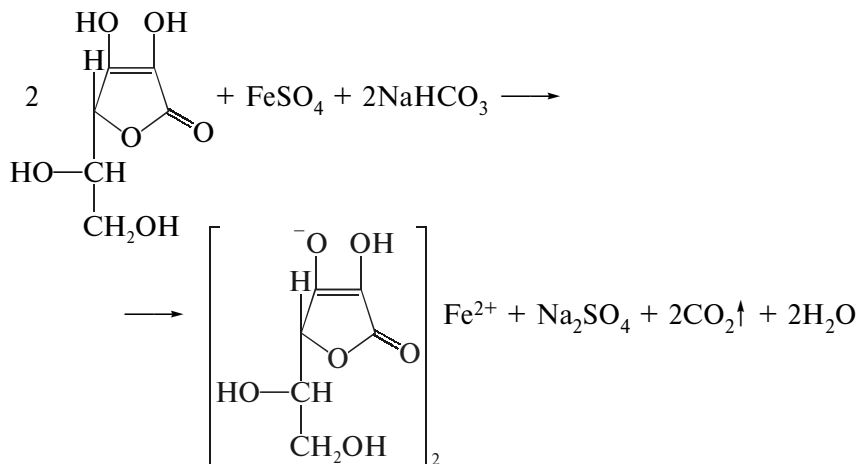


2. При додаванні до розчину аскорбінової кислоти по 1 краплі розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:

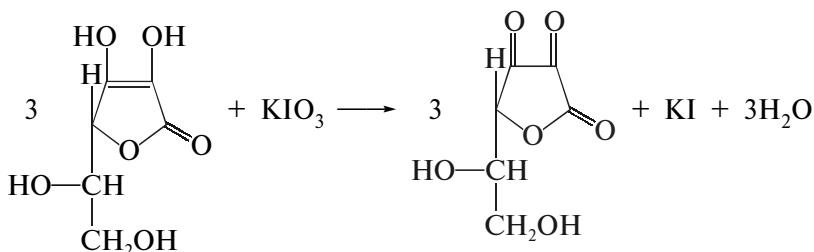


3. Аскорбінова кислота знебарвлює метиленовий синій, відновлює  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  до  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ , солі  $\text{Fe}^{3+}$  до  $\text{Fe}^{2+}$ , сполуки  $\text{Cu}^{2+}$  до  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{MnO}_4^-$  до  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{NO}_3^-$  до  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{AsO}_4^{3-}$  до  $\text{AsO}_3^{3-}$ , нітритну кислоту до  $\text{NO}\uparrow$ , фосфорно-молібденову кислоту до продуктів синього кольору.

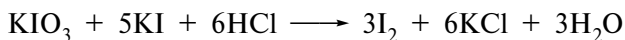
4. Аскорбінова кислота з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює аскорбінат заліза, забарвлений у фіолетовий колір:



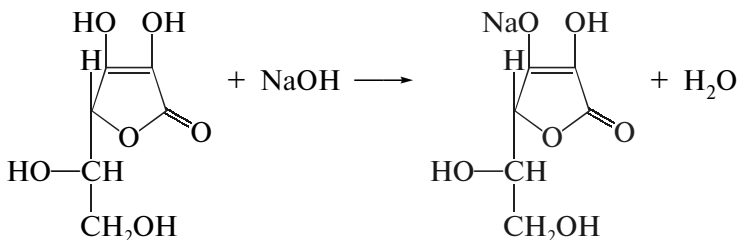
**Кількісне визначення.** 1. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор — крохмаль,  $E = 1/2M$ . м.:



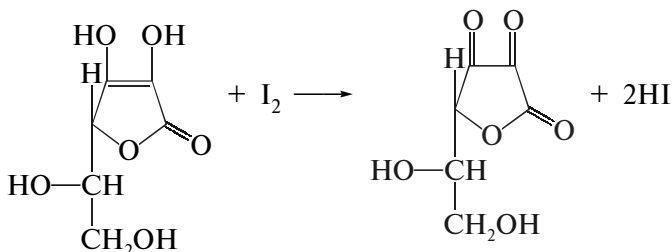
У момент еквівалентності надлишкова крапля титранту спричиняє синє забарвлення розчину:



2. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M$ . м.:



3. Йодометрія, пряме титрування без індикатору,  $E = 1/2 M. м.$ :



4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту,  $E = 1/2 M. м.$  Метод використовують для визначення вмісту аскорбінової кислоти в рослинній сировині.

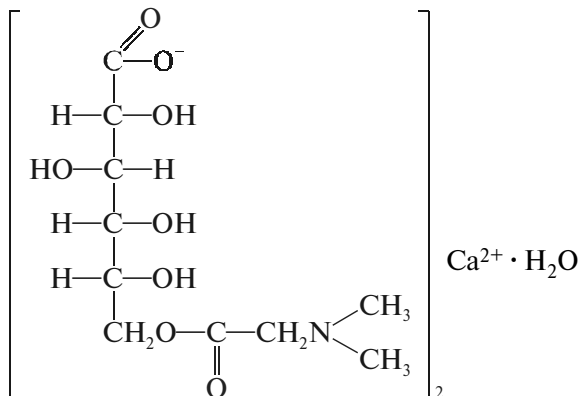
5. Інші редокс-методи (йодохлорометрія, цериметрія та ін.),  $E = 1/2 M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі із темного скла.

Випускають у порошках, таблетках або драже, ін'єкційних розчинах.

**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.

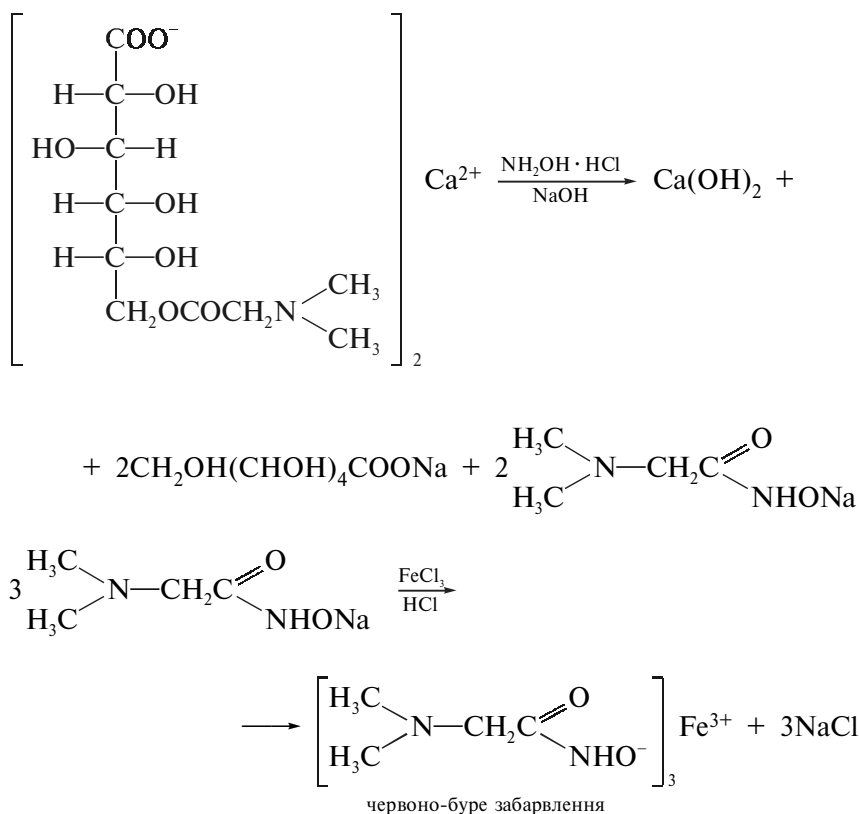
**Тотожність.** 1. Наявність характерних максимумів поглинання в ІЧ-спектрі.

2. Реакція на іони  $\text{Ca}^{2+}$ .

3. Залишок глюконової кислоти з катіоном  $\text{Fe}^{3+}$  дає світло-зелене забарвлення.

4. При нагріванні розчину кальцію пангамату з гідроксидом натрію відчувається запах амінів.

5. Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату (складноєфірна група):



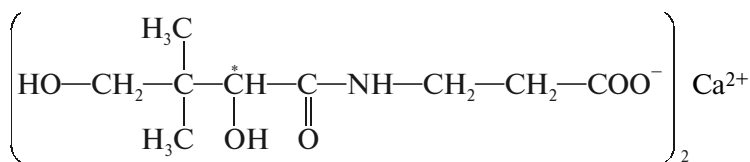
**Кількісне визначення.** Ураховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25 % кальцію глюконату й 6 % кальцію хлориду, кількісно визначають вміст:

- 1) нітрогену — методом ацидиметрії в неводному середовищі (3,6—4,2 %);
- 2) кальцію — методом комплексометрії (5,8—7,4 %);
- 3) хлоридів — методом Фольгарда (не більше 2,2 %);
- 4) суму карбоксильних груп (11—15 %) — методом іонообмінної хроматографії.

**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 кисню тканинами.

### Кальцію пантотенат (Calcii pantothenas)

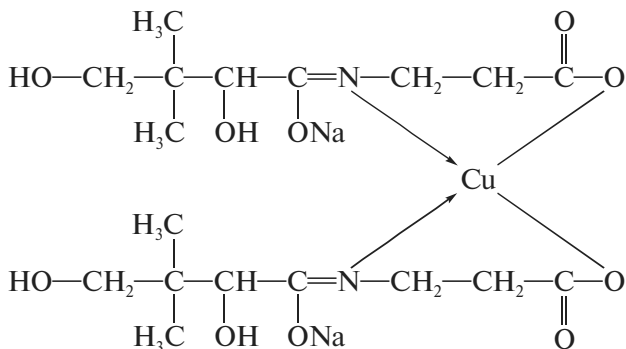


Кальцієва сіль *D*-(+)- $\alpha$ , $\gamma$ -діокси- $\beta$ , $\beta$ -диметилбутирил-*N*-амід- $\beta'$ -амінопропіонової кислоти

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, дуже малорозчинний в органічних розчинниках.

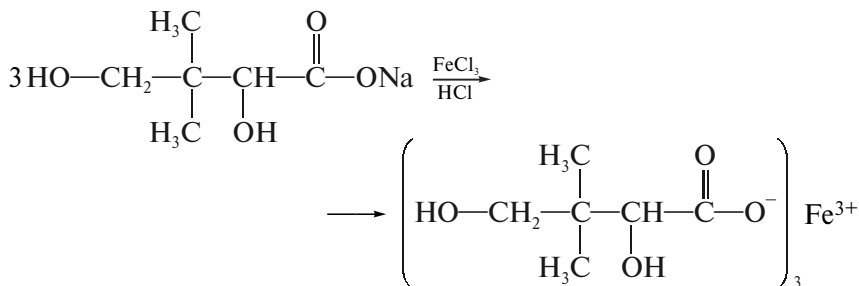
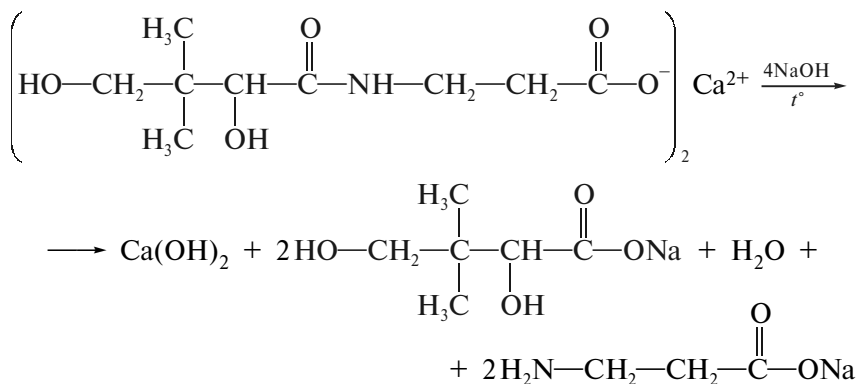
**Тотожність.** 1. Реакція на іони  $\text{Ca}^{2+}$ .

2. Утворення в лужному середовищі з купруму сульфатом комплексу синього кольору ( $\beta$ -аланін):

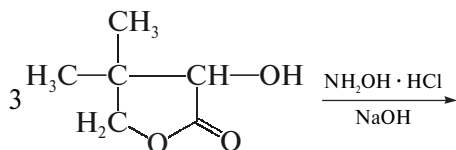
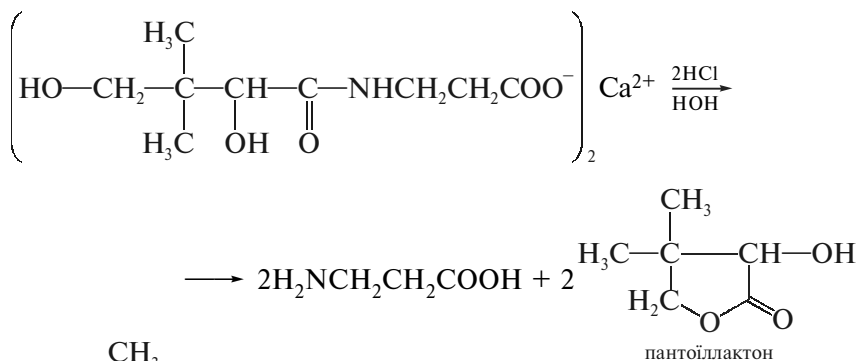


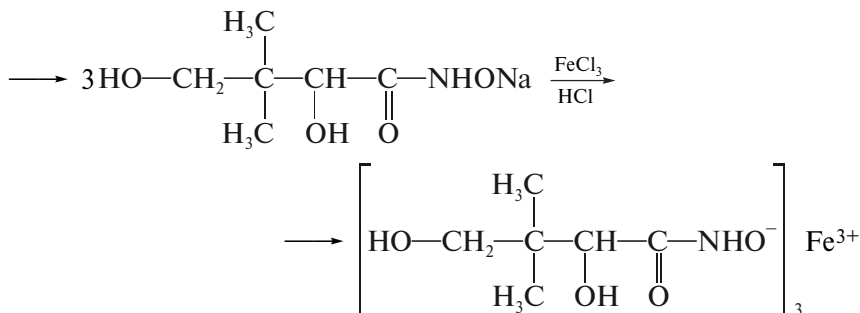
3. Залишок  $\alpha$ ,  $\gamma$ -діокси- $\beta$ , $\beta$ -диметилмасляної кислоти визначають після лужного гідролізу. Речовину кип'ятять з розчином нат-

рію гідроксиду, після охолодження підкислюють хлороводневою кислотою і додають розчин феруму (III) хлориду — утворюється жовте забарвлення:



4. Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату:





5. Питоме обертання від +25 до +28° (5 %-вий водний розчин).

**Специфічна домішка.** Пантоїллактон визначають спектрофотометрично у видимому світлі за реакцією утворення феруму гідроксамату.

**Кількісне визначення.** Вміст катіонів  $\text{Ca}^{2+}$  (8,2—8,6 %) — комплексометрично, вміст нітрогену (5,7—6,0 %) — за методом К'ельдаля.

**Зберігання.** У сухому місці при кімнатній температурі, у добре закупорених склянках.

**Застосування.** Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневриту та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

## ВІТАМІНИ АЛІЦИКЛІЧНОГО РЯДУ

До вітамінів аліциклічного ряду належать **ретиноли** (вітаміни групи А) і **кальцифероли** (вітаміни групи D). В основі молекули ретинолу лежить триметилциклогексановий цикл, пов'язаний з тетраенольним супряженим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою.

Ретинол отримано з печінки риб у 1909 році. В 1928 році 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.

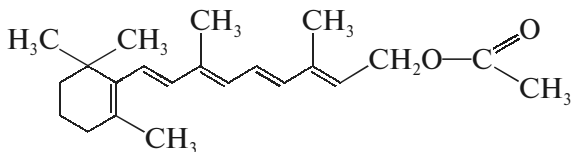
До вітамінів групи D, які називають кальциферолами, або антирахітичними, належать **похідні циклогексанолетиленгїдриндану**.

Дотепер відкрито декілька вітамінів групи D:  $\text{D}_1$ — $\text{D}_7$ , схожих за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією. Практичне використання мають вітамін  $\text{D}_2$  (ергокальциферол) і вітамін  $\text{D}_3$  (холекальциферол).

Містяться вітаміни  $\text{D}_2$  і  $\text{D}_3$  в яєчному жовтку, кав'ярі, коров'ячому 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)**  
**Axerophtholum 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 в 95 %-вому спирті, хлороформі, ефірі та оліях.

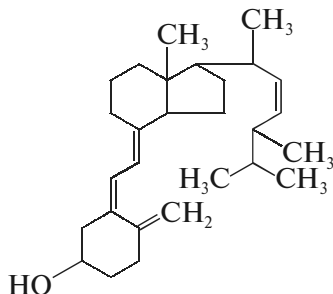
**Тотожність.** Кольорова реакція зі стибію (III) хлоридом у хлороформному середовищі — виникає синє забарвлення.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаяних у потоці азоту ампулах, які вберігають від дії світла, при температурі не вище +5 °С. Олійні розчини ретинолу ацетату зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10 °С.

**Застосування.** При авітамініозі, 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 гіпервітамінозів.

**Ергокальциферол (Ergocalciferolum)**



24-Метил-9,10-секохолеста-5,7,10(19),22-тетраен-3 β-ол

**Властивості.** Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок, іноді з ледь жовтуватим відтінком. Практично нерозчинний

у воді, розчинний у спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні та оліях. Нестійкий під дією світла, повітря та нагрівання.

Розчин ергокальциферолу в олії — це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

Хімічна будова вітаміну D<sub>2</sub> близька до стероїдів. Його здобувають опроміненням ультрафіолетовим світлом ергостерину, який екстрагують з дріжджів.

**Тотожність і кількісне визначення.** При взаємодії з розчином стибію (III) хлориду в присутності ацетилхлориду утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Ця реакція використовується також для визначення домішок методом тонкошарової хроматографії і кількісного вмісту методом фотоколориметрії.

**Зберігання.** Ергокальциферол та його лікарські форми 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.

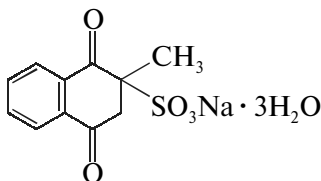
**Застосування.** У медичній практиці використовують спиртовий (0,5 %-вий) і олійний (0,125 %-вий) розчини вітаміну D<sub>2</sub> для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну. Вітаміни групи D — ефективний засіб для лікування всіх 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 використовують синтетичний аналог вітамінів групи К — вікасол.

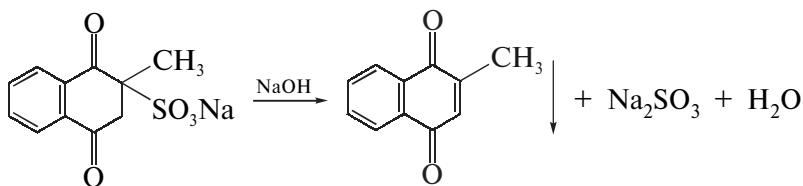
### Вікасол (Vikasolum)



Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат

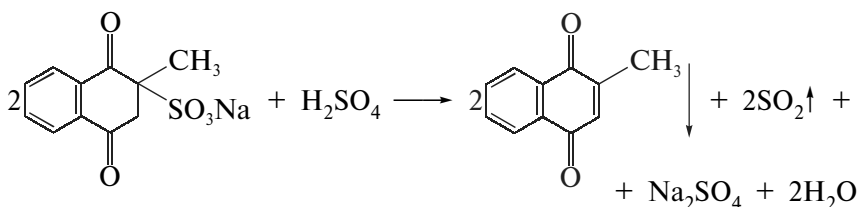
**Властивості.** Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний в спирті, дуже малорозчинний в ефірі.

**Тотожність. 1.** Взаємодія з 1*M* розчином натрію гідроксиду:



Осад 2-метил-1,4-нафтохінону екстрагують хлороформом, очищують від домішок і визначають температуру плавлення (104—107 °C).

2. При додаванні до розчину вікасолу концентрованої сульфатної кислоти відчувається запах сірчастого газу:



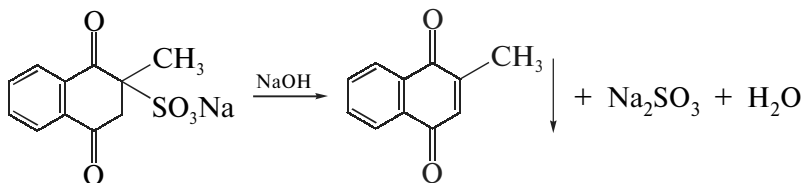
3. Реакція на катіони  $\text{Na}^+$ .

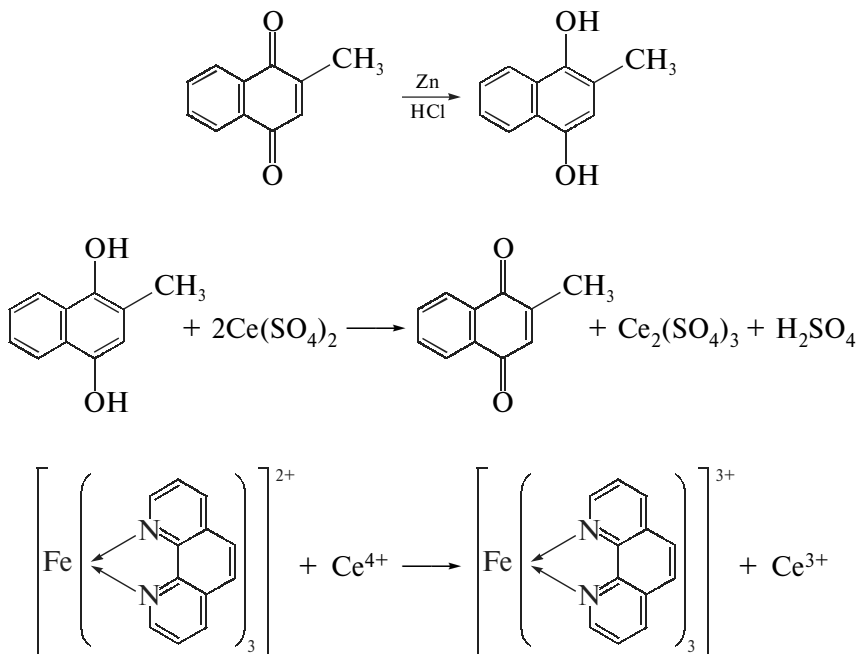
**Специфічні домішки.** Натрію бісульфіт і 2-метил-1,4-нафтогідрохінон-3-сульфонат.

Натрію бісульфіт визначають кількісно йодометричним методом (допускається не більше 2 %).

2-Метил-1,4-нафтогідрохінон-3-сульфонат визначають за допомогою *o*-фенантроліну — не повинен утворюватись осад (домішка недопустима).

**Кількісне визначення.** Цериметрія, пряме титрування, індикатор — *o*-фенантролін,  $E = 1/2M. м.$  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-діоксинафталіну, який потім титрують 0,1*M* розчином церію сульфату до появи зеленого забарвлення:





**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах.

Випускається в порошках, таблетках і розчинах.

## ВІТАМИНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОГО РЯДУ

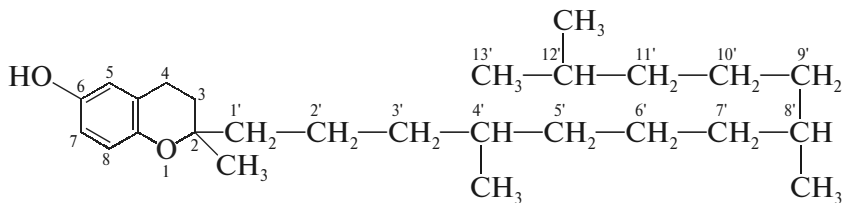
### ПОХІДНІ ХРОМАНУ

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 в молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах.

Джерело здобування токоферолів — масло зародків пшениці або кукурудзи.

У промисловості вітамін Е здобувають з природних джерел або в результаті синтезу.

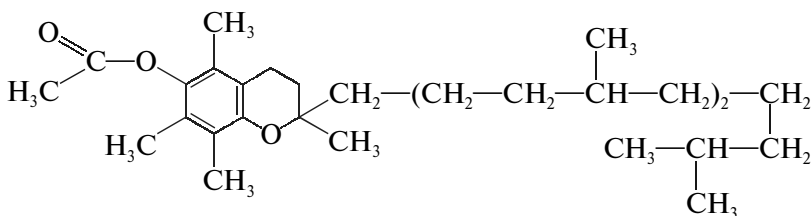
В основі будови вітамінів групи Е лежить молекула токолу — 6-окси-2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-хроману:



Відрізняються токофероли кількістю метильних груп у ядрі хроману; існує 7 природних вітамінів групи E. Найбільш активний —  $\alpha$ -токоферол. Фармакопейним лікарським засобом є токоферолу ацетат.

Вітаміни, **похідні фенілхроману** (біофлаваноїди), належать до групи P. З індивідуальних речовин, які проявляють P-вітамінну активність, широке застосування в медицині має рутин.

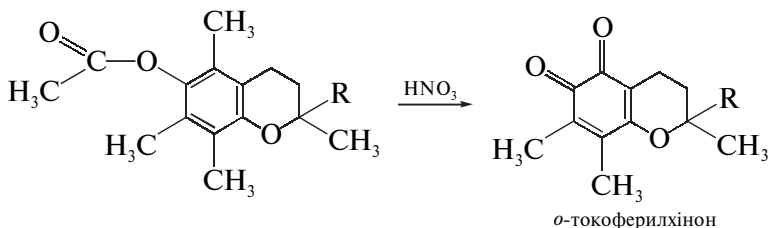
### Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)



( $\pm$ )-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

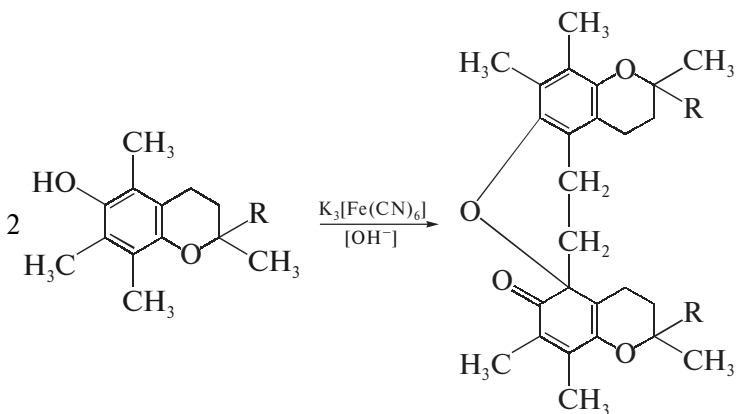
**Властивості.** Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна в 95 %-вому спирті і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

**Тотожність.** 1. Окиснення нітратною кислотою, що димить, при нагріванні на водяному нагрівнику — з'являється червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон):

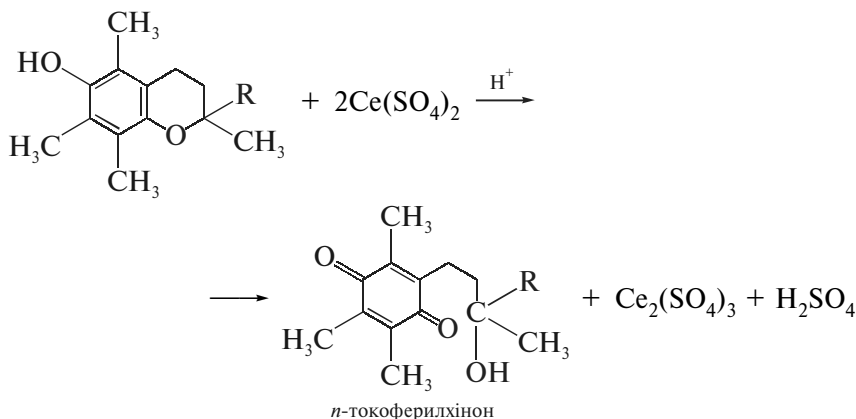
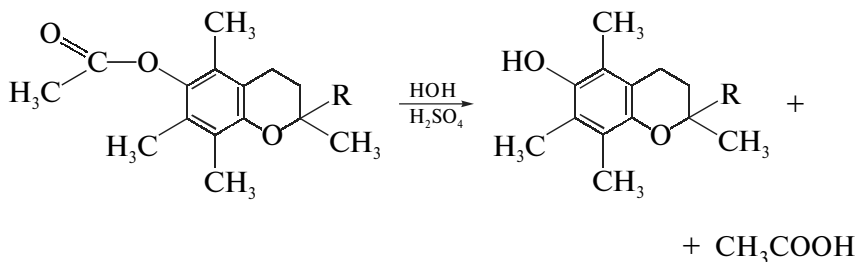


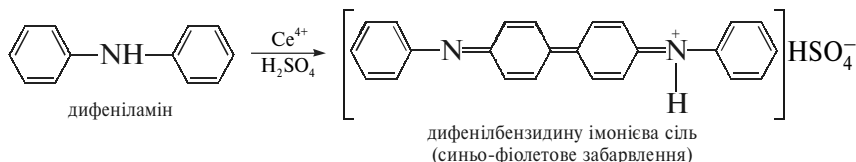
2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином КОН в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають концентровану сульфатну кислоту — відчувається запах етилацетату.

3. При окисненні токоферолу калію гексаціанофератом (III) у лужному середовищі утворюється забарвлений ди- $\alpha$ -токоферол:



**Кількісне визначення.** Цериметрія, пряме титрування після гідролізу, індикатор — дифеніламін,  $E = 1/2M. м.$ :





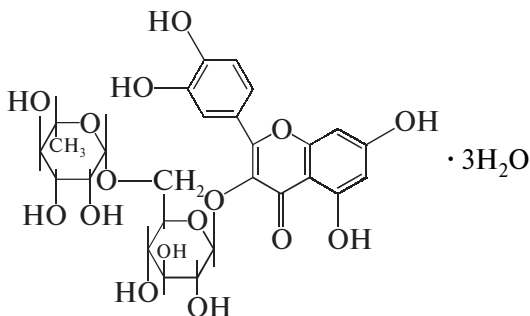
Паралельно проводять контрольний дослід.

Для кількісного визначення токоферолу ацетату можна використовувати фотоколориметричний, хроматографічний і спектрофотометричний методи.

**Зберігання.** У герметично закритих, заповнених доверху банках із темного скла, у прохолодному, захищеному від світла місці.

**Застосування.** При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі застосовують спиртовий або олійний концентрат з вмістом від 0,3 до 2 %  $\alpha$ -токоферолу, ампульований розчин, що містить 0,05; 0,1 і 0,2 г  $\alpha$ -токоферолу в 1 мл олії, а також драже.

### Рутин (Rutinum)

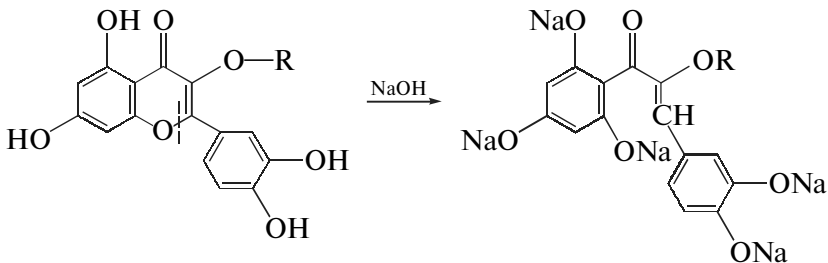


3-Рутинозид кверцетину, або 3-рамноглюкозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлаво́н

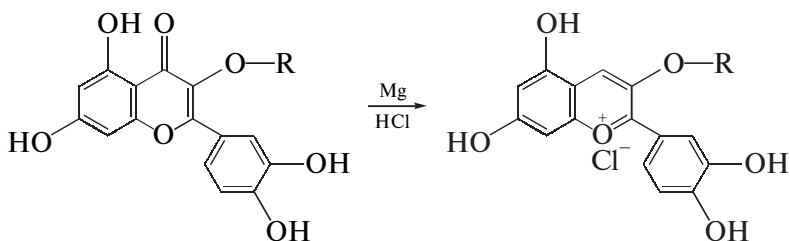
**Властивості.** Зеленкувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний у киплячому спирті, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розбавлених розчинах лугів.

Рутин є глікозидом і при кислотному гідролізі дає аглікон кверцетин і дисахарид — рутинозу, яка складається з глюкози і рамнози.

**Тотожність.** 1. При розчиненні речовини в 1M розчині натрію гідроксиду з'являється жовто-оранжеве забарвлення. В результаті реакції флавоноїд перетворюється в халкон:



2. Рутин відновлюється воднем у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення (ціанінова реакція). Для проведення цієї реакції до спиртового розчину лікарської речовини додають концентровану хлороводневу кислоту і магнієвий порошок:



3. Залишок глюкози виявляють після кислотного гідролізу за реакцією з реактивом Фелінга.

4. Наявність двох максимумів поглинання в УФ-спектрі при 259 і 362,5 нм.

**Кількісне визначення.** Спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Рутин регулює проникність судин, посилює дію аскорбінової кислоти. 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 порошку і таблетках. Таблетки, що містять рутин і аскорбінову кислоту, мають назву «Аскурутин».

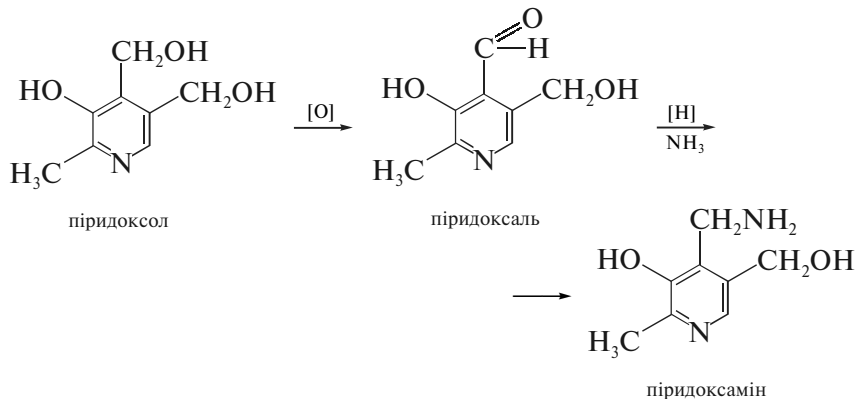
### ПОХІДНІ ПІРИДИНУ

До вітамінів, похідних піридину, належать ніотинова кислота, її амід (вітаміни РР) та оксиметилпіридинові вітаміни (група В<sub>6</sub>).

Ніотинова, або β-піридинкарбонова, кислота вперше отримана синтетично Губером у 1867—1870 роках. Її вітамінні властивості виявлено в 1937—1938 роках. У природній сировині зустріча-

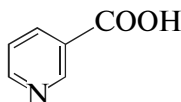
ється не сама нікотинова кислота, а нікотинамід, який входить до складу багатьох ферментів. Таким чином, нікотинова кислота є провітаміном нікотинаміду.

Вітаміни групи В<sub>6</sub> представлені спорідненими речовинами: піридоксол (піридоксин), піридоксаль і піридоксамін, які послідовно перетворюються одна в одну:



Фармакопейними лікарськими засобами є нікотинова кислота, нікотинамід та піридоксину гідрохлорид.

### Кислота нікотинова (Acidum nicotinicum)

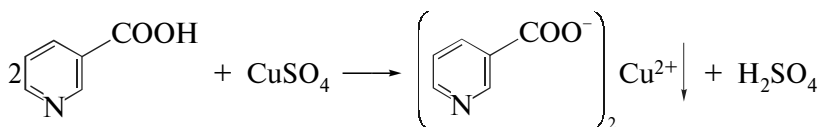


Піридин-3-карбонова кислота

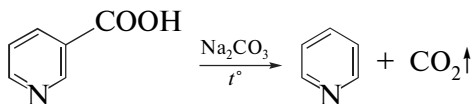
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху, слабко-кислий на смак. Важкорозчинний у воді й 95 %-вому спирті, розчинний у гарячій воді, дуже малорозчинний в ефірі.

Нікотинова кислота має амфотерні властивості і тому розчиняється в кислотах (внаслідок присутності азоту в піридиновому циклі) і в основах (внаслідок присутності карбоксильної групи).

**Тотожність.** 1. Утворення купруму нікотинату синього кольору:

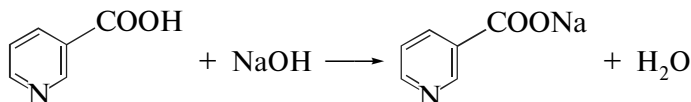


2. При нагріванні речовини з безводним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> виникає запах піридину:

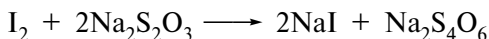
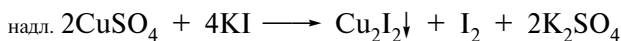
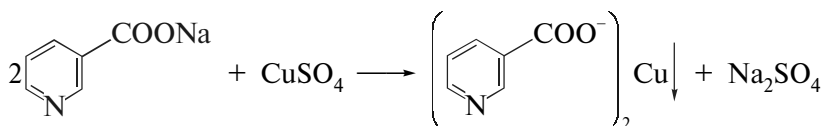


3. Реакції на піридиновий цикл з 2,4-динітрохлорбензолом та роданбромідним реактивом (див. діетиламід ніотинової кислоти).

**Кількісне визначення.** 1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. м.$ :



2. У розчинах для ін'єкцій кількісний вміст ніотинової кислоти визначають купрійодометричним методом після нейтралізації розчином натрію гідроксиду. Купруму нікотинат відфільтровують, у фільтраті надлишок  $\text{CuSO}_4$  визначають йодометрично, індикатор — крохмаль,  $E = 2M. м.$ :



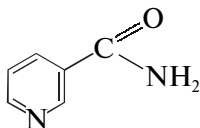
Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Протипелагрічний засіб. Кислота ніотинова 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.

Випускають ніотинову кислоту у вигляді порошку, таблеток, розчинів для ін'єкцій.

### Нікотинамід (Nicotinamidum)



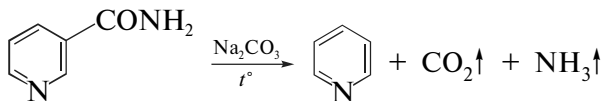
Амід ніотинової кислоти

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок з дуже слабким запахом, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді та спир-

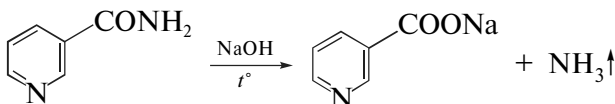
ті, розчинний у гліцерині, дуже малорозчинний у ефірі та хлороформі.

Нікотинамід має основні властивості.

**Тотожність.** 1. Нікотинамід розкладається при нагріванні з кристалічним натрію карбонатом — з'являється запах піридину:

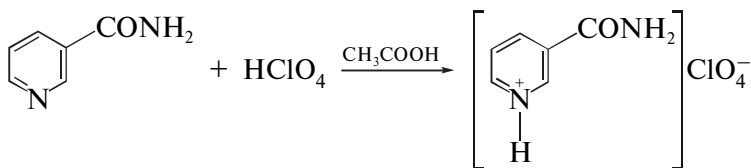


2. Виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду:



3. Реакції на піридиновий цикл.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = M. m.$ :

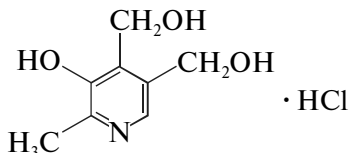


Паралельно проводять контрольний дослід.

**Зберігання.** У щільно закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Аналогічно нікотинівій кислоті, але він не викликає таких побічних реакцій.

### Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum)



2-Метил-3-окси-4,5-ді-(оксиметил)-піридину гідрохлорид

**Властивості.** Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, гіркувато-кислий на смак. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі.



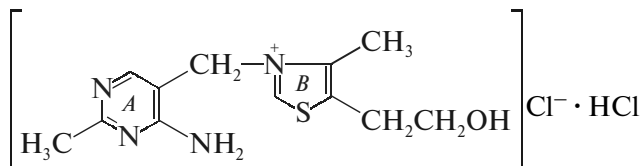


**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла, у прохолодному місці.

**Застосування.** При різноманітних формах паркінсонізму, хореї, гострих і хронічних гепатитах.

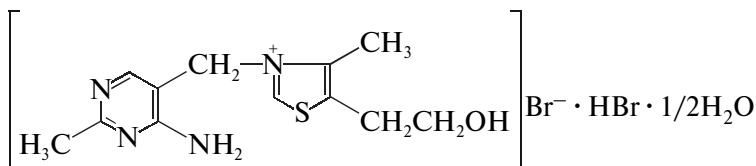
### ПОХІДНІ ПІРИМІДИНУ І ТІАЗОЛУ

Молекула піримідино-тіазолових вітамінів (вітамінів В<sub>1</sub> — тіамінів) складається з двох гетероциклів — піримідину (А) і тіазолу (В), з'єднаних між собою метиленою групою:



У медичній практиці використовують тіаміну бромід, тіаміну хлорид, дифосфорного ефіру тіаміну гідрохлорид (кокарбоксілаза).

### Тіаміну бромід (Thiamini bromidum)



4-Метил-5-β-оксіетил-N-(2'-метил-4'-аміно-5'-метилпіримідил)-тіазолію броміду гідробромід

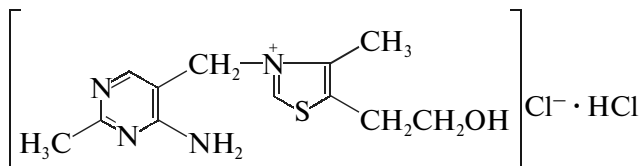
**Властивості.** Білий, іноді з трохи жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким характерним запахом. Легкорозчинний у воді і метиловому спирті, важкорозчинний в етиловому спирті, практично нерозчинний в ефірі.

**Тотожність.** 1. Окиснюється калію феріціанідом у лужному середовищі з утворенням тіохрому, який екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом,— спиртовий шар дає блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:





## Тіаміну хлорид (Thiamini chloridum)

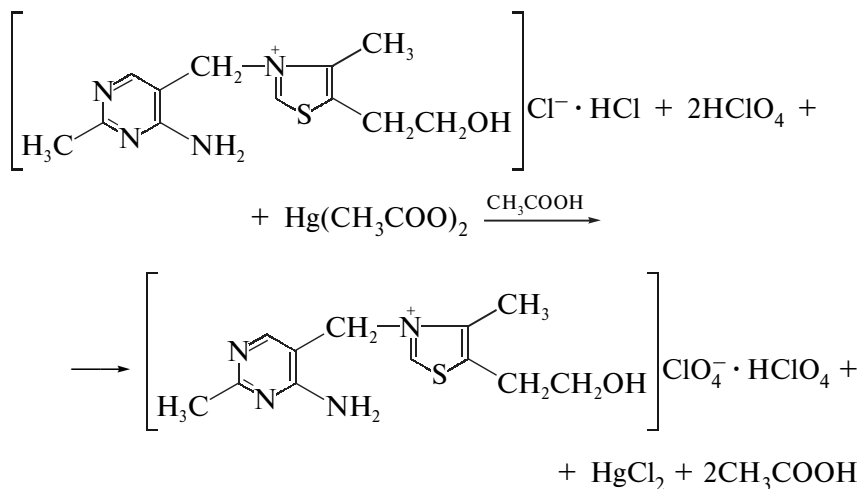


4-Метил-5-β-оксіетил-N-(2'-метил-4'-аміно-5'-метилпіримідил)-тіазолію хлориду гідрохлорид

**Властивості.** Білий кристалічний порошок зі слабким характерним запахом. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі, ацетоні, бензолі та хлороформі. Гігроскопічний.

**Тотожність.** 1. Утворення тіохрому аналогічно тіаміну броміду.  
2. Реакція на хлорид-іони.

**Кількісне визначення.** Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор — кристалічний фіолетовий,  $E = 1/2M. м.$ :



Паралельно проводять контрольний дослід.

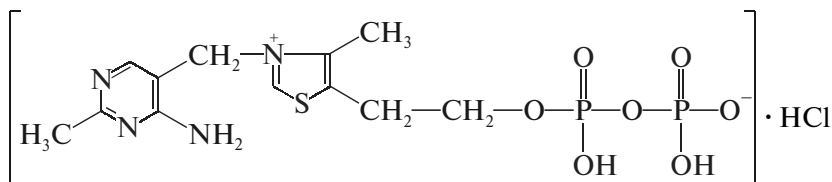
Можуть бути використані також інші методи кількісного визначення гідрохлоридів органічних основ.

**Зберігання.** Аналогічно тіаміну броміду.

**Застосування.** Тіаміну бромід і тіаміну хлорид випускають у вигляді порошку, драже, таблеток, ін'єкційних розчинів.

Призначають їх при різноманітних захворюваннях, особливо пов'язаних із порушенням функції нервової системи.

## Кокарбоксилаза (Coccarboxylasum) Coccarboxylase\*



Дифосфорного ефіру тіаміну гідрохлорид

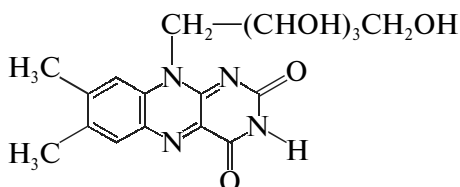
**Застосування.** Кокарбоксилаза регулює вуглеводний обмін в організмі. Призначають її при аритмії, недостатності коронарного кровообігу та інших серцево-судинних захворюваннях.

### ПОХІДНІ ІЗОАЛОКСАЗИНУ

Уперше ізоалоксазинові вітаміни (вітамін B<sub>2</sub>) було виділено з молочної сироватки. Назва вітаміну B<sub>2</sub> «рибофлавін» походить від того, що він містить залишок багатоатомного спирту, похідного цукру рибози, та 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 томатах.

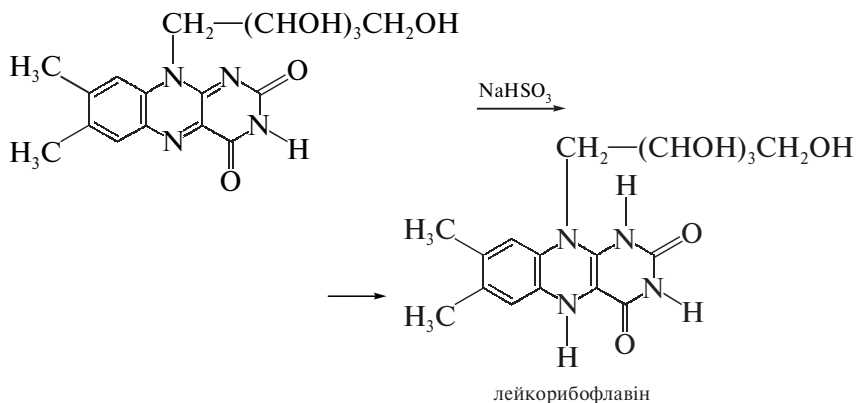
### Рибофлавін (Riboflavinum)



6,7-Диметил-9-(1-*D*-рибітил)-ізоалоксазин

**Властивості.** Жовто-оранжевий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Нестійкий до дії світла. Малорозчинний у воді, практично нерозчинний у 95 %-вому спирті, ефірі, ацетоні, бензолі й хлороформі, розчинний у розчинах лугів.

**Тотожність.** 1. Розчин лікарської речовини має яскраву зеленкувато-жовту флуоресценцію в УФ-світлі. При додаванні кислоти або лугу вона зникає, а при додаванні натрію гідросульфіту зникає і флуоресценція, і забарвлення розчину:

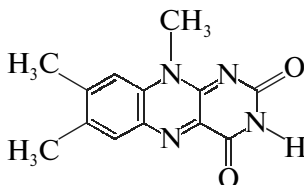


2. Питоме обертання: від  $-110$  до  $-130^\circ$  (0,5 %-вий розчин у водно-спиртовому розчині калію гідроксиду).

3. При додаванні до рибофлавіну концентрованої сульфатної кислоти з'являється червоне забарвлення, яке переходить у жовте від додавання води.

4. За рахунок наявності імідної групи рибофлавін взаємодіє з розчином аргентуму нітрату — з'являється оранжево-червоне забарвлення.

**Специфічна домішка.** 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.

**Кількісне визначення.** 1. Спектрофотометрія.

2. Фотоколориметрія.

3. Флуориметрія.

4. Алкаліметрія після окиснення калію періодатом,  $E = 1/2M. м.$

5. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином аргентуму нітрату,  $E = M. м.$

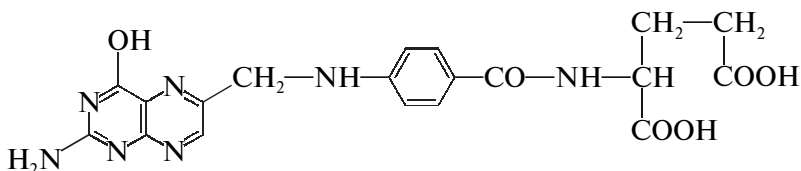
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** При авітамінозах, різноманітних захворюваннях очей, дерматитах, променевої хвороби.

## ПОХІДНІ ПТЕРИНУ

Птеринові вітаміни, до числа яких належить фолієва кислота (вітамін В<sub>9</sub>), містяться в зеленому листі шпинату, петрушки, салати; в бобових і злакових культурах (пшениця, жито, кукурудза), а також у дріжджах, печінці. Фолієва кислота відіграє важливу роль у процесах кровотворення, а також є фактором росту мікроорганізмів.

### Кислота фолієва (Acidum folicum)



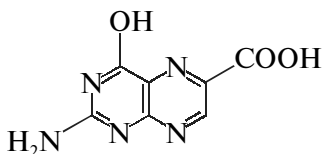
N-{4'-[(2-Аміно-4-оксиптеридил-6)-метил]-аміно}-бензоїл-*L*-(+)-глутамінова кислота

**Властивості.** Жовтий або жовто-оранжевий кристалічний порошок без запаху і смаку. Розкладається під дією світла, гігроскопічний. Практично нерозчинний у воді, 95 %-вому спирті, ацетоні, бензолі, ефірі та хлороформі, малорозчинний у розведеній хлороводневій кислоті, важкорозчинний у розведеній сульфатній кислоті, легкорозчинний у розчинах лугів.

Молекула фолієвої кислоти складається з трьох основних частин: 2-аміно-4-оксиптеридину (птерин), *m*-амінобензойної кислоти і зв'язаного з нею залишку глютамінової кислоти.

Фолієва кислота є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені нітрогенами птеридину, кислі — карбоксильними групами і гідроксилем у положенні 4.

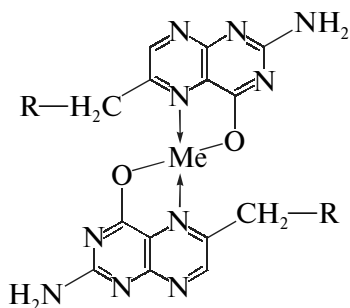
**Тотожність.** 1. Реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти (2-аміно-4-окси-6-птеридинкарбонова кислота), що має блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:



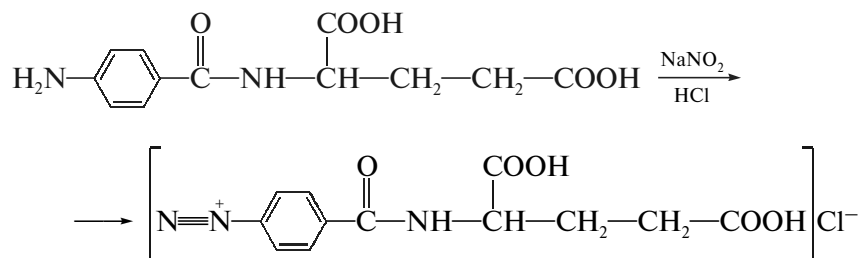
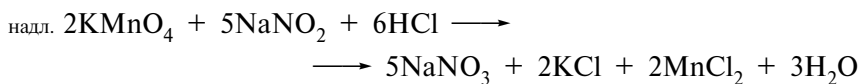
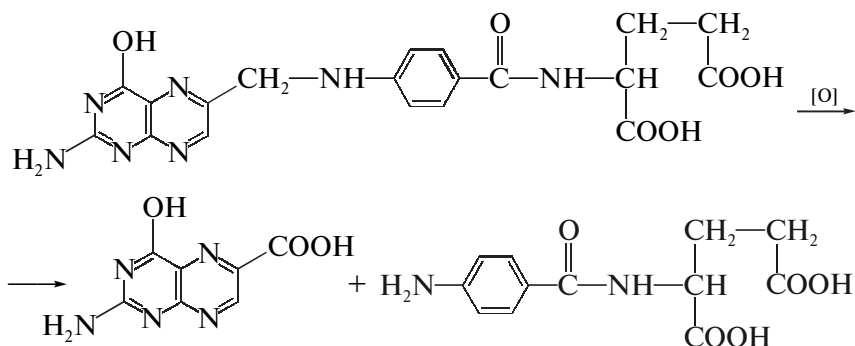
2. Визначення УФ-спектральних характеристик фолієвої кислоти.

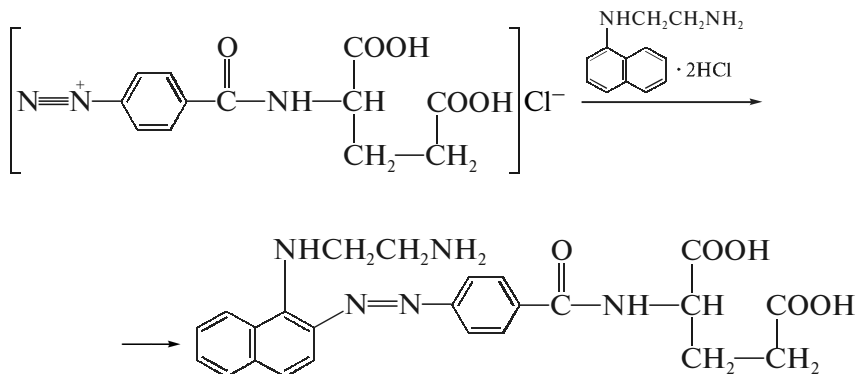
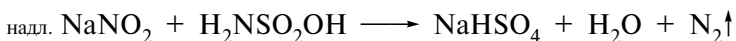
3. Завдяки кислотним властивостям фолієва кислота з солями важких металів утворює нерозчинні забарвлені комплекси. Так, і з

купрум сульфатом — зелений осад, з кобальту нітратом — темно-жовтий, з феруму (III) хлоридом — червоно-жовтий. Загальна формула цих солей:

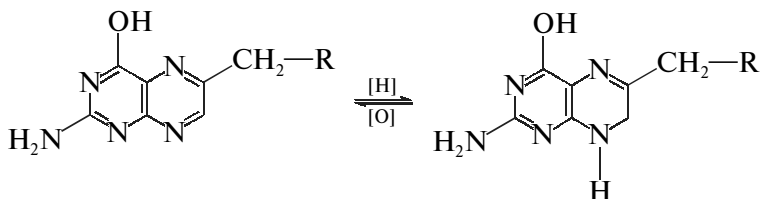


**Кількісне визначення.** Фотоколориметричний і полярографічний методи. В основі методики фотоколориметричного визначення лежить окиснення фолієвої кислоти калію перманганатом з утворенням *n*-амінобензоїлглутамінової кислоти, її діазування та азосполучення з *N*-(1-нафтил)-етилендіаміну дигідрохлоридом. У результаті утворюється забарвлений у фіолетовий колір азобарвник:





У полярографічному методі кількісного визначення фолієвої кислоти використовують її здатність відновлюватися в середовищі натрію карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти:



7,8-Дигідрофолієва кислота легко окиснюється до фолієвої навіть киснем повітря, тому полярографічну чарунку постійно продувають азотом.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Застосування.** Для посилення еритропоезу, при деяких видах анемій, у тому числі при анеміях і лейкопеніях, викликаних ліками та іонізуючою радіацією.

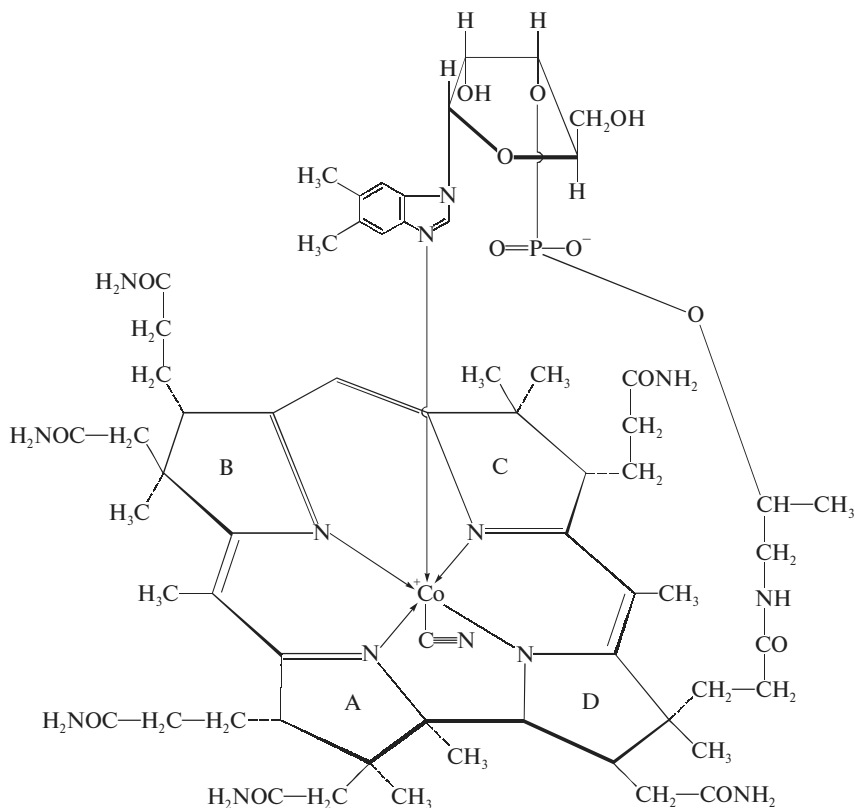
### ПОХІДНІ КОРИНУ

Коринові вітаміни (групи  $\text{B}_{12}$ ) було виявлено в природних продуктах тваринного походження, головним чином, у внутрішніх органах. Так, найбагатшим джерелом вітаміну  $\text{B}_{12}$  є нутроші риб, високий його вміст у печінці кита і ще більший у м'ясі молюсків. В організмі людини і тварин  $\text{B}_{12}$  синтезується мікрофлорою кишечника і накопичується в печінці, нирках, стінках кишечника.

Вітамін  $\text{B}_{12}$  здобувають з відходів виробництва 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 ефірним зв'язком з фосфорною кислотою. 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 атомом кобальту. Кобальт утворює хелатну сполуку з ціаногрупою і з атомами нітрогену гідрованих піррольних циклів коринової системи.

### Ціанокобаламін (Cyanocobalaminum)



**Властивості.** Кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Важкорозчинний у воді, розчинний у 95 %-вому спирті, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні.

**Тотожність.** 1. Визначення УФ-спектральних характеристик.

2. Іони кобальту визначають після мінералізації шляхом сплавлення з калію гідросульфатом за взаємодією з натрію 1-нітритро-2-нафтол-3,6-дисульфонатом — з'являється червоне забарвлення.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, в асептичних умовах, у захищеному від світла місці.

**Застосування.** При злоякісному недокрив'ї, різноманітних видах анемії, захворюваннях печінки, нервової системи, шкіри та ін.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ З ГРУПИ ГОРМОНІВ ТА ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНІ Й СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Г о р м о н и — 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.

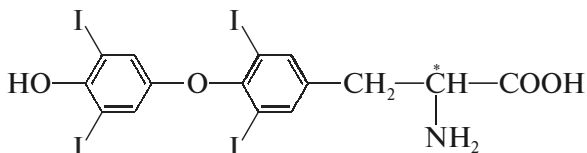
У фармацевтичній хімії прийнято хімічну класифікацію гормонів, відповідно до якої їх можна поділити на дві великі групи, що їх, у свою чергу, поділяють на підгрупи за залозою продуцентом. До першої групи відносять гормони — аміноспирти, амінокислоти, поліпептиди, білки і близькі до них за хімічною структурою сполуки (гормони мозкового шару надниркових залоз, гіпофізу, щитовидної і паращитовидних залоз, підшлункової залози).

Друга група гормонів має стероїдну структуру (гормони кори надниркових залоз, жіночі і чоловічі статеві гормони).

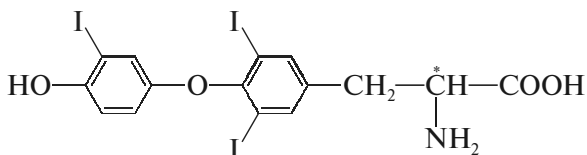
### ГОРМОНИ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

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 деяких інших розчинниках. Містить гормони *L*-тироксин і *L*-3,5,3'-трийодтиронін.

**Тотожність.** 1. Білок виявляють за утворенням жовтого забарвлення після кип'ятіння тиреоїдину в розчині натрію гідроксиду. При подальшому додаванні розведеної сульфатної кислоти розчин знебарвлюється і випадає колоїдний осад.

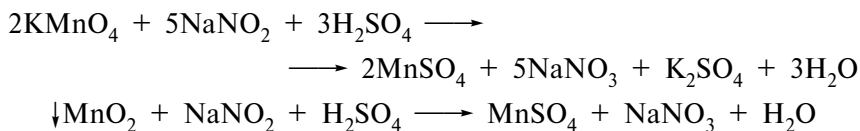
2. Для виявлення органічно зв'язаного йоду речовину мінералізують, прожарюючи з сумішшю калію нітрату і натрію карбонату. Йодиди, що утворилися, екстрагують водою і ідентифікують за реакцією окиснення хлораміном у середовищі хлороводневої кислоти. Йод, що виділився, забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір.

Більш перспективним є метод спалювання тиреоїдину в колбі з киснем. Як поглинальну суміш використовують розчин крохмалю, що містить 0,2 % сульфамінової кислоти. Йод, що утворився при спалюванні, забарвлює поглинальний шар у синій колір.

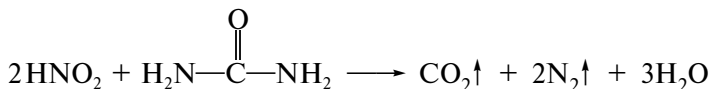
**Кількісне визначення.** У тиреоїдині встановлюють вміст органічно зв'язаного йоду. Мінералізацію проводять пергідролем у присутності концентрованої сульфатної кислоти. Відбувається утворення йодидів і часткове окиснення їх до йодатів. Після охолодження йодиди окиснюють до йодатів розчином калію перманганату:



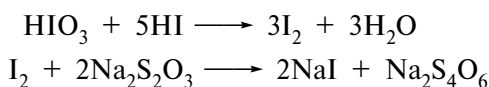
Надлишок калію перманганату і мангану діоксиду видаляють за допомогою натрію нітриту:



Можливий надлишок нітритів руйнують за допомогою сечовини:



У розчині залишається тільки один окисник — йодновата (йодатна) кислота в кількості, еквівалентній вмісту йоду в наважці тиреоїдину. Додають розчин калію йодиду, і йод, що виділився, відтитрують 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 банках із темного скла.

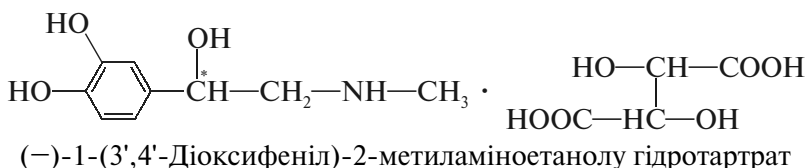
**Застосування.** При гіпофункції щитовидної залози, що приводить до гіпотиреозу, мікседеми, кретинізму, ожиріння або ендемічного зобу.

## ГОРМОНИ МОЗКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

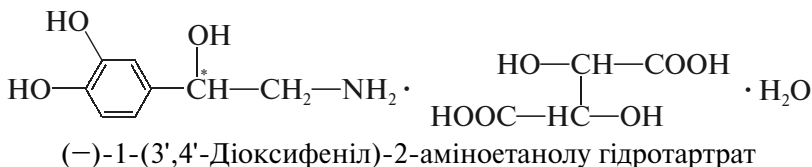
Мозковий шар надниркових залоз виробляє гормони адреналін і норадреналін.

У медичній практиці використовують адреналіну гідрохлорид, адреналіну гідротартрат, норадреналіну гідротартрат і їх синтетичні аналоги — мезатон та ізадрин.

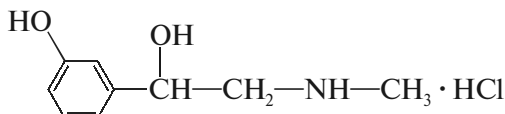
### Адреналіну гідротартрат (Adrenalini hydrotartras) Epinephrine bitartrate\*



**Норадреналіну гідротартрат (Noradrenalini hydrotartras)  
Levarterenol bitartrate\***



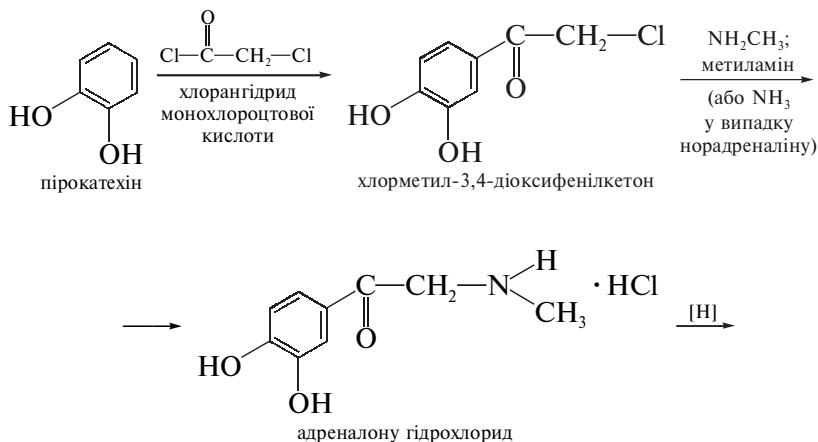
**Мезатон (Mesatonum)  
Phenylephrine hydrochloride\***

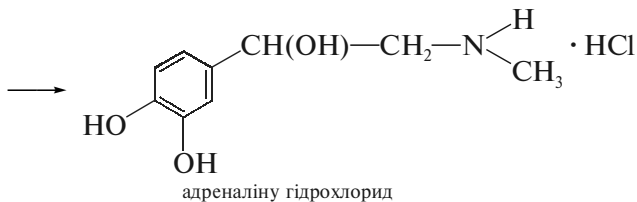


1-(*m*-Оксифеніл)-2-метиламіноетанолу гідрохлорид

**Властивості.** Мезатон, 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, а мезатон легкорозчинний. Подібно до інших фенолів ці сполуки розчиняються в розчинах лугів, здатні окиснюватися. Під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

**Здобування.** Адреналін і норадреналін синтезують за такою схемою:



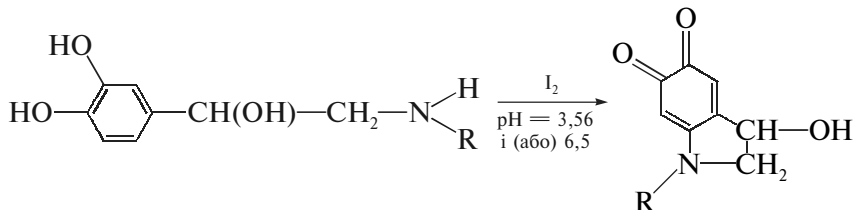


Отриманий у результаті синтезу рацемат розділяють за допомогою винної кислоти, використовуючи різну розчинність гідротартратів у спирті.

**Тотожність.** 1. З розчином феруму (III) хлориду адреналін і норадреналін утворюють смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання 1 краплі розчину амоніаку у вишнево-червоне, потім в оранжево-червоне. Розчин мезатону від додавання розчину феруму (III) хлориду забарвлюється у фіолетовий колір.

2. Розрізнити адреналін і норадреналін ФС рекомендує за реакцією окиснення 0,1M розчином йоду в буферних розчинах, які мають рН = 3,56 і 6,5. Адреналін у цих умовах утворює адренохром, котрий надає розчину темно-червоне (рН = 3,56) або червоно-фіолетове (рН = 6,5) забарвлення.

Норадреналін утворює норадренохром (червоно-фіолетового кольору) тільки в розчинах, які мають рН = 6,5:



де R = H, CH<sub>3</sub>

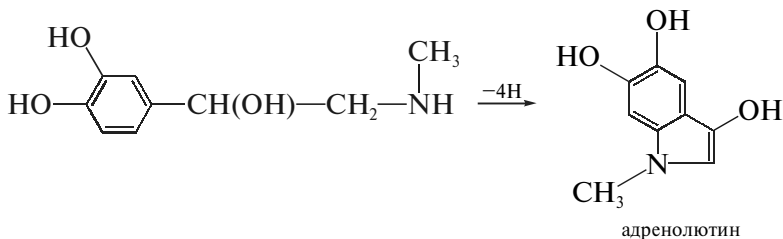
3. Для виявлення тартрат-іонів використовують реакцію з солями калію або з резорцином і концентрованою сульфатною кислотою.

4. Ідентифікують адреналіну і норадреналіну гідротартрати також за УФ-спектрами поглинання.

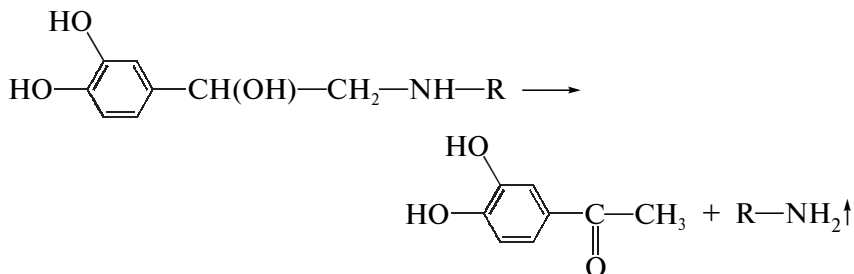
5. При взаємодії з розчином купруму сульфату в присутності натрію гідроксиду мезатон утворює комплекс синьо-фіолетового кольору, який, на відміну від ефедрину, не розчиняється в ефірі.

6. Мезатон дає характерну реакцію на хлориди.

7. У лужному середовищі розчин адреналіну окиснюється киснем повітря з утворенням адренолютину — з'являється жовто-зелена флуоресценція:



8. При нагріванні з натрію або калію гідроксидом адреналін і норадреналін зазнають гідрамінового розщеплення, утворюючи 3,4-діоксіяцетофенон і метиламін або амоніак:

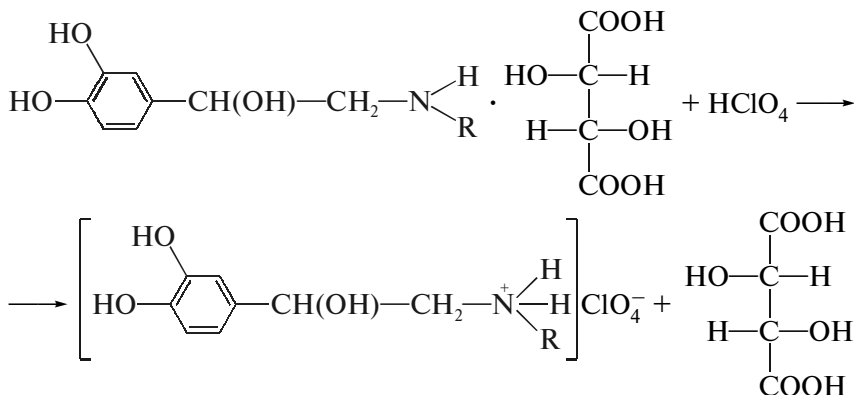


де  $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$

9. Визначають питоме обертання норадреналіну гідротартрату й адреналіну гідрохлориду, отриманого з гідротартрату через основу.

**Специфічні домішки.** В адреналіну гідротартраті визначають адреналон і норадреналін, а в норадреналіну гідротартраті — норадреналон.

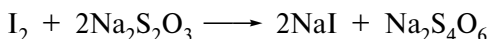
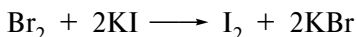
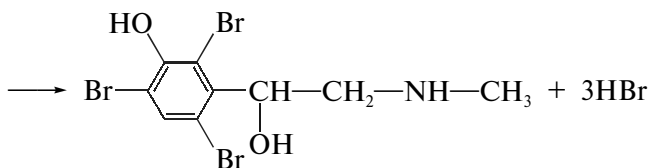
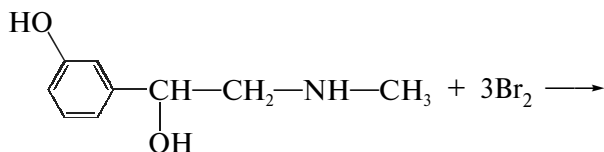
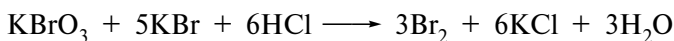
**Кількісне визначення.** Адреналіну і норадреналіну гідротартрати визначають методом ацидиметрії в неводному середовищі, індикатор — метиловий фіолетовий,  $E = M$ .



де  $\text{R} = \text{CH}_3, \text{H}$

Вміст адреналіну і норадреналіну гідротартратів в ін'єкційних розчинах визначають методом фотоколориметрії.

Кількісне визначення мезатону проводять методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом, індикатор — крохмаль,  $E = 1/6 M. m.$ :



Мезатон кількісно можна визначити також методом ацидиметрії в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату або за зв'язаною хлороводновою кислотою 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)].

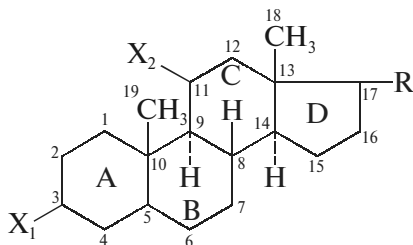
**Застосування.** Адреналіну гідротартрат, норадреналіну гідротартрат і мезатон використовують як адреноміметичні (судинозвужувальні) засоби. Їх препарати призначають при колапсі, різкому зниженні артеріального тиску в результаті травм, отруєнь, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові. В очній і отоларингологічній практиці використовують 0,1 %-вий розчин адреналіну і 0,5—1 %-ві 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 лутоїдні гормони).

Структурною основою стероїдних гормонів є скелет вуглеводню циклопентанпергідрофенантрону. Загальна формула стероїдних гормонів може бути подана так:



Метильні групи, приєднані до стероїдного циклу в положеннях 10 і 13, називаються *ангулярними*. Радикал R і атоми гідрогену (в положеннях 8, 9, 14) орієнтовані в просторі в *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.

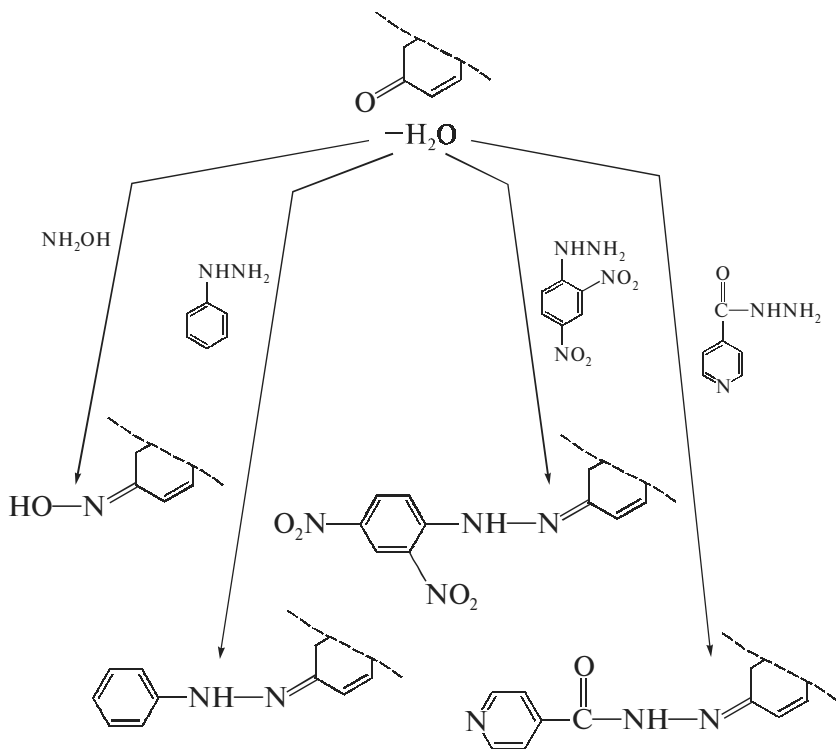
Оскільки в структурі стероїдних гормонів багато спільного, багато в чому спільними є й методи їх аналізу.

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 правообертаючими ізомерами (метиландростендіол — лівообертаючий). ФС для підтвердження тотожності й чистоти рекомендує визначати кут обертання розчинів аналізованих сполук в етанолі, іноді хлороформі або діоксані, і розраховувати питоме обертання.

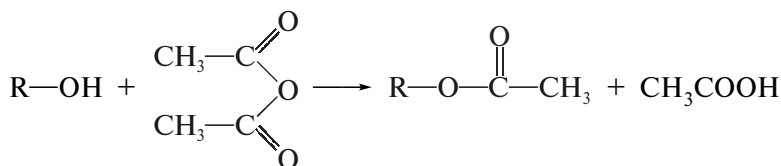
Спільною реакцією для всіх стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів є реакція з концентрованою сульфатною кислотою. При розчиненні в ній і нагріванні речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію, при подальшому додаванні води, хлороформу, розчину залізоамонієвого галузу забарвлення змінюється, з'являється специфічна флуоресценція.

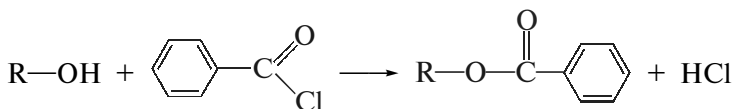
Стероїдні гормони, які мають кетогрупу в положенні 3, дають реакцію заміщення з гідроксиламіну гідрохлоридом, фенолгідразином, 2,4-динітрофенілгідразином, ізоніазидом — спостерігається випадання осадів з характерною температурою плавлення або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне).



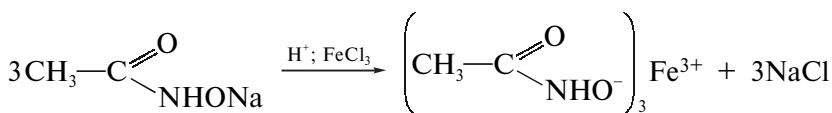
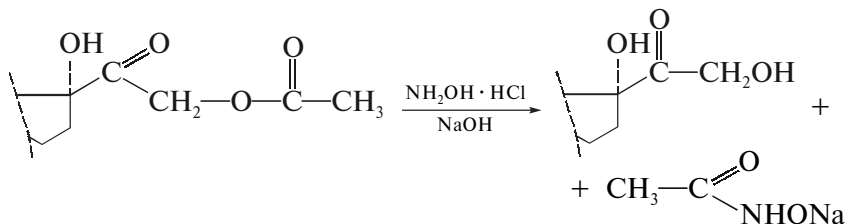
Ці реакції можуть бути використані для кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів методом гравіметрії (за вагою осаду, що утворився) або фотометрично (за оптичною густиною забарвлених розчинів).

Для ідентифікації гормонів, які мають у положеннях 3 або 17 гідроксигрупу, часто використовують реакцію утворення складних ефірів (ацетатів, бензоатів) з характерною температурою плавлення:





Для ідентифікації гормонів і їх синтетичних аналогів, котрі використовуються у вигляді складних ефірів (ацетатів, пропіонатів), застосовують реакцію гідроксамової проби:



Для якісного і кількісного аналізу стероїдних гормонів і 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.

Тотожність речовин підтверджують також за ІЧ-спектрами, які порівнюють зі спектрами, наведеними у фармакопеї, або зі спектрами стандартних зразків. Для встановлення тотожності і визначення наявності сторонніх домішок широко застосовують метод ТШХ.

### КОРТИКОСТЕРОЇДИ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають *к о р т и к о с т е р о ї д а м и*. 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 діоксіацетонове або  $\alpha$ -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 і біл-

ковий обміни. Проявленню мінералокортикостероїдної активності сприяє відсутність оксигенової функції (кето- або оксигрупи) в положенні 11 стероїдного циклу й оксигрупи в положенні 17. Мінералокортикостероїдом, який найбільш широко 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 азоту з сечею. Глюкокортикостероїди проявляють протизапальну, десенсибілізуючу й антиалергічну дію, мають протишоковий і антитоксичний ефекти.

Висока терапевтична активність кортизону і гідрокортизону супроводжується, однак, низкою небажаних побічних явищ: порушенням водно-сольового й азотистого 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, введенням подвійного зв'язку в положення 1 синтезовано преднізолон.

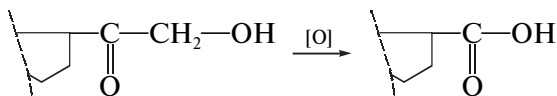
Уведенням атома фтору в 9 $\alpha$ -, метильної або оксигруп в 16 $\alpha$ -положення отримано дексаметазон і триамцінолон. Вони мають мінімальну мінералокортикостероїдну активність, але їх протизапальна активність в 20—40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Флюметазону півалат і флюоцинолону ацетонід (синафлан), що містять атоми фтору в 9 $\alpha$ - і 6 $\alpha$ -положеннях, мають дуже високу протизапальну активність (у 150—300 разів перевищують активність гідрокортизону). Разом із тим, вони практично не всмоктуються при місцевому застосуванні й тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних явищ.

**Властивості.** Гормони кори надниркових залоз і їх синтетичні аналоги — це білі кристалічні речовини, які іноді мають жовтуватий або кремовий відтінок, без запаху. Вони практично нерозчинні у воді, важко- або малорозчинні в більшості органічних розчинників. Дезоксикортикостерону ацетат і кортизону ацетат легко розчинні в хлороформі. Кортикостероїди та їх аналоги є правообертаними оптичними ізомерами.

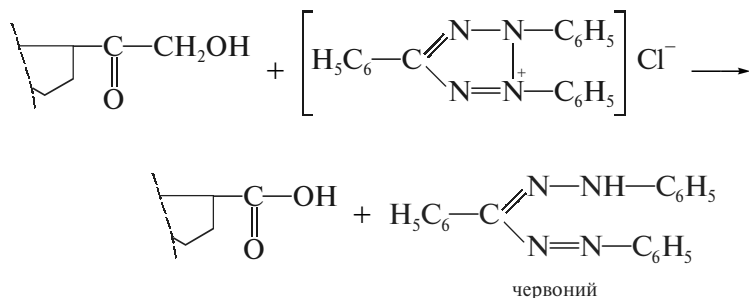
У методах оцінки якості лікарських речовин з групи кортикостероїдів і їх аналогів багато спільного.

При нагріванні на водяному нагрівнику суміші спиртового розчину речовини і реактиву Фелінга випадає червоно-оранжевий осад купруму (I) оксиду. Реакція зумовлена відновними властивостями  $\alpha$ -кетольної або діоксіацетонової груп, які легко окиснюються до карбоксильної:



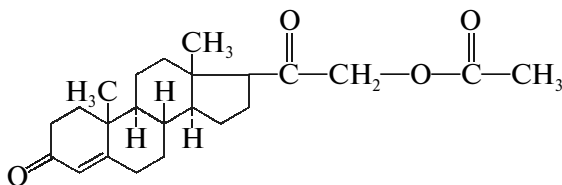
Окрім реактиву Фелінга, як окисники можуть бути використані амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція «срібного дзеркала»), фосфорно-молібденова кислота, солі феруму (III).

При окисненні кортикостероїдів етанольним розчином трифенілтетразолій хлориду в присутності розчину тетраметиламонію гідроксиду як продукт відновлення утворюються забарвлені в червоний колір фармазони:



Реакцію використовують для ідентифікації та кількісного визначення методом спектрометрії.

**Дезоксикортикостерону ацетат**  
**(Desoxycorticosteroni acetat)**  
**Desoxycortone acetate\***



Прегнен-4-ол-21-діону-3,20-діацетат

**Тотожність.** Відновлює реактив Фелінга ( $\alpha$ -кетольна група), дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат). При розчиненні в концентрованій сульфатній кислоті й подальшому додаванні води з'являється вишневе забарвлення з зеленкувато-коричневою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і струшування нижній шар забарвлюється в жовтий колір, верхній — у зелений (стероїдний цикл).

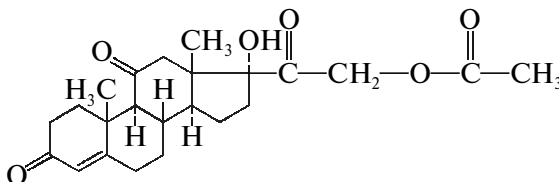
**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

У 0,5 %-вому олійному розчині для ін'єкцій вміст дезоксикортикостерону ацетату визначають фотоколориметричним методом після нагрівання з концентрованою фосфатною кислотою.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Для лікування хвороби Аддисона, міастенії, астенії, загальної слабкості м'язів та інших захворювань.

**Кортизону ацетат (Cortisoni acetat)  
Cotisone acetate\***



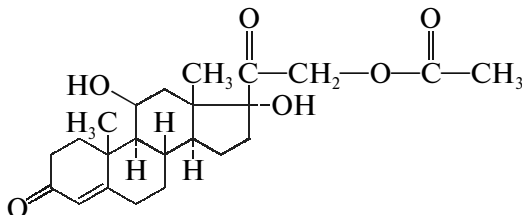
Прегнен-4-діол-17 $\alpha$ ,21-триону-3,11,20-21-ацетат

**Тотожність.** Дає жовте забарвлення з фенілгідазину сульфатом (кетогрупа в положенні 3); відновлює реактив Фелінга (діоксіацетонова група); дає темно-вишневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат). При розчиненні в концентрованій сульфатній кислоті поступово з'являється жовте забарвлення (стероїдний цикл); через 15—20 хвилин в УФ-світлі спостерігається жовта флуоресценція (відмінність від преднізолону).

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія в спиртовому розчині при  $\lambda = 238$  нм у порівнянні зі стандартним розчином.

**Зберігання.** Лікарські засоби глюкокортикоїдів зберігають у добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**Гідрокортизону ацетат (Hydrocortisoni acetat)**



Прегнен-4-триол-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-діону-3,20-21-ацетат

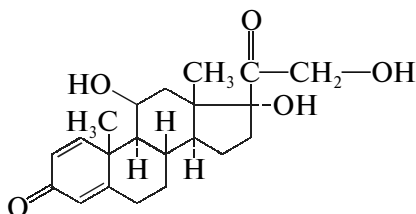
**Тотожність.** Відновлює реактив Фелінга; в спиртовому середовищі в присутності калію гідроксиду дає червоне забарвлення з трифенілтетразолію хлоридом (діоксіацетонова група). Дає реакцію утворення

етилацетату і феруму ацетилгідроксамату (21-ацетат). З ізоніазидом у присутності хлороводневої кислоти і з фенілгідрaziном у присутності сульфатної кислоти дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в концентрованій сульфатній кислоті утворює жовте забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією, що переходить від додавання води в зелену (стероїдний цикл).

**Домішки.** Наявність сторонніх домішок визначають методом тонкошарової хроматографії.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

### Преднізолон (Prednisolonum) Prednisolone\*



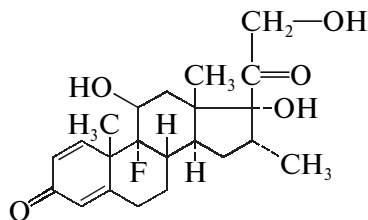
Прегнадієн-1,4-триол-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-діон-3,20

**Тотожність.** Відновлює реактив Фелінга (діоксацетонна група); при нагріванні спиртового розчину з фенілгідрaziну сульфатом дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в концентрованій сульфатній кислоті 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).

**Домішки.** Визначення сторонніх домішок проводять методом тонкошарової хроматографії.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

### Дексаметазон (Dexamethasonum)



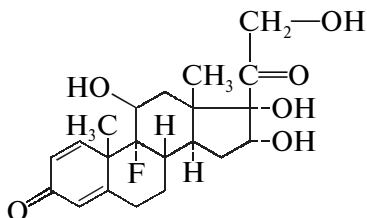
16 $\alpha$ -Метил-9 $\alpha$ -фторпреднізолон

**Тотожність.** При нагріванні спиртового розчину дексаметазону з фенілгідразину сульфатом з'являється жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в концентрованій сульфатній кислоті через 5 хвилин з'являється слабке червоно-коричнє забарвлення, яке зникає від додавання води (стероїдний цикл). Визначають УФ- та ІЧ-спектральні характеристики, застосовують також метод ТШХ.

**Домішки.** Для визначення наявності сторонніх речовин використовують тонкошарову хроматографію.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

### Тріамцинолон (Triamcinolonum) Triamcinolone\*



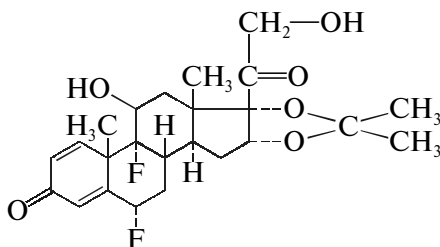
9 $\alpha$ -Фтор-16 $\alpha$ -оксипреднізолон

**Тотожність.** Наявність фтору в структурі тріамцинолону визначають після спалення 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 більш інтенсивним, ніж у розчині, що досліджується. Для підтвердження тотожності використовують ІЧ- і УФ-спектроскопію.

**Домішки.** Наявність сторонніх домішок у тріамцинолоні визначають методом ВЕРХ.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

### Флюоцинолону ацетонід (Fluocinoloni acetonidum\*) Синафлан (Synaflanum)

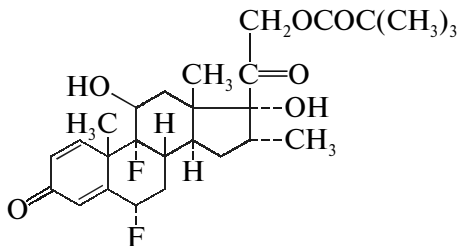


6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -Дифтор-16 $\alpha$ -оксипреднізолон-16,17-ацетонід

**Тотожність.** ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

**Кількісне визначення.** Проводять спектрофотометрично за продуктами реакції з трифенілтетразолію хлоридом.

### Флуметазону півалат (Flumetasoni pivalus\*)

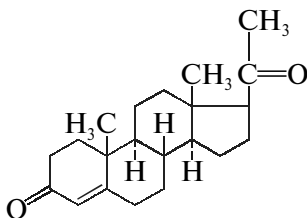


6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Дифтор-16 $\alpha$ -метилпреднізолон-21-триметилацетат

### ГЕСТАГЕННІ ГОРМОНИ

Гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) і 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. Так само, як і мінералокортикостероїди, гестагени не мають оксигенової функції в положенні 11, але, на відміну від них, у положенні 17 замість  $\alpha$ -кетольної групи мають ацетильну (прогестерон) або окси- й етильну (ацетиленову) групи (прегнін).

### Прогестерон (Progesteronum)



Прегнен-4-діон-3,20

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі та ефірі, дуже легкорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. Розчин прогестерону в концентрованій сульфатній кислоті 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 підтвердження тотожності визначають температуру розкладу 2,4-динітрофенілгідразу, отриманого при кількісному визначенні (кетогрупа в положенні 3).

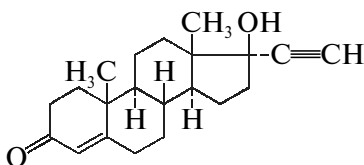
**Домішки.** Наявність сторонніх домішок перевіряють методом тонкошарової хроматографії.

**Кількісне визначення.** Гравиметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином або спектрофотометрія в етанольному розчині при  $\lambda = 241$  нм.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Гестагенний лікарський засіб. Призначають у вигляді 1 і 2,5 %-вих олійних розчинів для ін'єкцій.

### Прегнін (Praegninum) Ethisterone\*

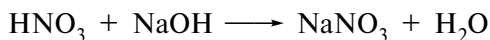
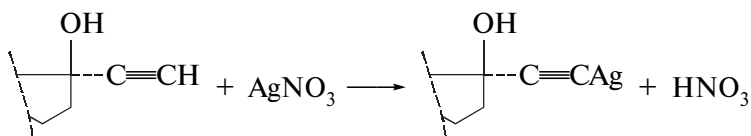


Прегнен-4-ін-20-ол-17β-он-3, або 17α-етинілтестостерон

**Властивості.** Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, дуже малорозчинний в етанолі та ефірі, малорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. При розчиненні прегніну в концентрованій сульфатній кислоті 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 нітратну кислоту, що виділилася, відтитровують лугом за бромкрезоловим зеленим або потенціометрично,  $E = M. м.$ :



2. Спектрофотометрія в спиртовому розчині при  $\lambda = 241$  нм порівняно зі стандартом.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи від дії світла.

**Застосування.** Гестагенний засіб. У 5—6 разів менш активний, ніж прогестерон, але зберігає активність при вживанні таблеток під язик.

### *АНДРОГЕННІ ГОРМОНИ І НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАБОЛІЧНІ РЕЧОВИНИ*

Андрогенні гормони виробляються чоловічими статевими залозами (тестикулами) в період статевої зрілості. Тестостерон, який є ендогенним чоловічим статевим гормоном, окрім специфічної андрогенної дії, як і всі андрогени, впливає на азотистий обмін і може розглядатись як ендогенний анаболічний гормон.

У ході проведених досліджень встановлено, що дія тестостерону стає більш тривалою після етерифікації жирними кислотами. Ефіри 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 ефірів тестостерону є тестостерону пропіонат.

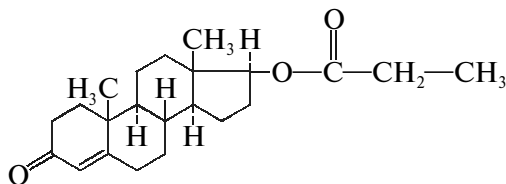
Метилтестостерон (17 $\alpha$ -метилтестостерон), хоча за силою дії й поступається тестостерону пропіонату, але не руйнується ферментами шлунково-кишкового тракту і зберігає активність при пероральному прийомі.

Оскільки андрогенна дія є нібито побічною для лікарських речовин, що їх використовують як анаболіки, проводилися роботи зі створення сполук з підсиленням анаболічним і зниженням 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 оксигрупи в положенні 3 (-діол) і переміщенням подвійного зв'язку з положення 4 в положення 5. Подальшого підсилення анаболічної й ослаблення андрогенної дії вдалося досягти шля-

хом вилучення метильної групи в положенні 10. Так, було синтезовано феноболін (19-нортестостерону фенолпропіонат) — 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-17β пропіонат

**Властивості.** Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, дуже малорозчинний у хлороформі, легкорозчинний в етанолі та ефірі.

**Тотожність.** Визначають температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) і тестостерону, отриманого в результаті лужного гідролізу. Як складний ефір тестостерону пропіонат дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (17β-пропіонат).

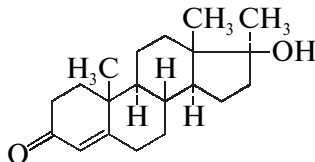
**Домішки.** Наявність сторонніх домішок визначають методом тонкошарової хроматографії.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи 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)



17α-Метиландростен-4-ол-17β-он-3

**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в ефірі, малорозчинний в оліях, розчинний в ацетоні, легкорозчинний в етанолі.

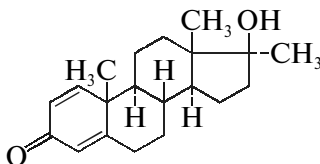
**Тотожність.** При розчиненні метилтестостерону в концентрованої сульфатній кислоті з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води — оранжево-жовте з зеленою флуоресценцією (стероїдний цикл). Для підтвердження тотожності визначають також температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) й ацетату (оксигрупа в положенні 17).

**Домішки і кількісне визначення.** Аналогічно до тестостерону пропіонату.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи 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 $\alpha$ -Метиландростадиен-1,4-ол-17 $\beta$ -он-3

**Властивості.** Білий кристалічний порошок, допускається наявність слабкого жовтуватого відтінку. Дуже малорозчинний у воді, малорозчинний у ефірі, легкорозчинний в етанолі, хлороформі.

**Тотожність.** Лікарську речовину розчиняють у концентрованої сульфатній кислоті — з'являється червоне забарвлення (стероїдний цикл). При взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворюється оранжево-червоний осад (кетогрупа в положенні 3).

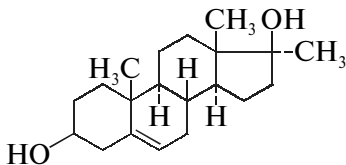
**Домішки.** Наявність домішки сторонніх стероїдів (метилтестостерон) установлюють методом паперової або тонкошарової хроматографії, селену (не більше 0,01 %) — методом спалення в кисні з подальшою спектрофотометрією.

**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія. У таблетках визначають фотоколориметричним методом за реакцією взаємодії з концентрованою сульфатною кислотою.

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, вберігаючи 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 $\beta$

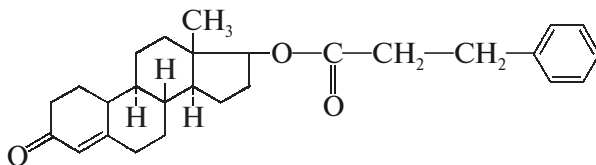
**Властивості.** Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, важкорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** При розчиненні в концентрованій сульфатній кислоті з'являється жовто-оранжеве забарвлення з зеленою флуоресценцією; після додавання води розчин забарвлюється в жовто-оранжевий колір (стероїдний цикл). Визначають також температуру плавлення моноацетату.

**Кількісне визначення.** Гравіметрія.

**Зберігання і застосування.** Аналогічно метандростенолону.

**Феноболін (Phenobolinum)**  
**Nandrolone phenylpropionate\***



17 $\beta$ -Окси-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 в хлороформі та ацетоні.

**Тотожність.** Підтверджують за температурою плавлення (95—99 °С), інфрачервоним спектром і методом тонкошарової хроматографії.

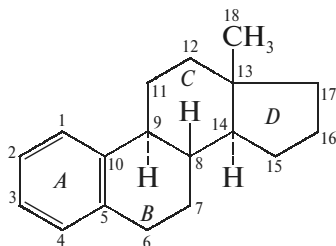
**Кількісне визначення.** УФ-спектрофотометрія.

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

**Застосування.** Анаболічний стероїд.

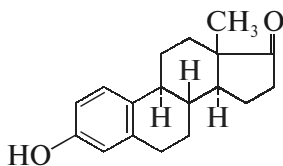
## ЕСТРОГЕННІ ГОРМОНИ ТА ЇХ АНАЛОГИ

В основі структури естрогенних гормонів лежить вуглеводень естран:

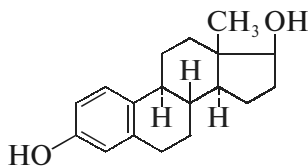


Характерною особливістю естрогенів, яка відрізняє їх від решти стероїдних гормонів, є ароматичне кільце *A*. В положенні 3 обов'язково присутній фенольний гідроксил. Так само, як і феноболін, естрогени не мають метильної групи в положенні 10.

У положенні 17 обов'язково має бути киснева функція — кетогрупа (естрон) або гідроксильна група (естрадіол, етинілестрадіол). Природними гормонами цього ряду є:



естрон



естрадіол

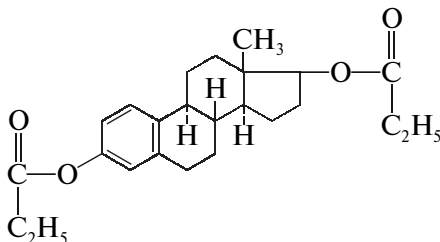
Естрадіол має приблизно вдвічі вищу активність, але швидко інактивується і виводиться з організму.

Ефіри 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 призводить до значного посилення активності.

Окрім того, етинілестрадіол не руйнується в шлунково-кишковому тракті й 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 та оліях.

**Тотожність.** Підтверджують за ІЧ- і УФ-спектрами.

Після лужного гідролізу виділяють естрадіол, для якого визначають температуру плавлення.

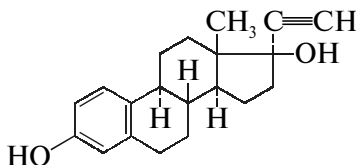
Естрадіолу дипропіонат під дією концентрованої сульфатної кислоти гідролізується з утворенням пропіонової кислоти. Подальше нагрівання в присутності етанолу веде до утворення етилового ефіру пропіонової кислоти, який має характерний запах.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія, зворотне титрування. Речовину гідролізують 0,1*M* спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують 0,1*M* розчином хлороводневої кислоти за фенолфталеїном,  $E = 1/2M. м.$

**Зберігання.** У сухому, захищеному від дії світла місці.

**Застосування.** Естрогенний лікарський засіб. Застосовують внутрішньом'язово у вигляді 0,1 %-вого розчину в олії 2—3 рази на тиждень.

**Етинілестрадіол (Aethinylestradiolum)  
Ethinylestradiol\***



17α-Етинілестратрієн-1,3,5(10)-діол-3,17β

**Властивості.** Білий або кремувато-білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчин-

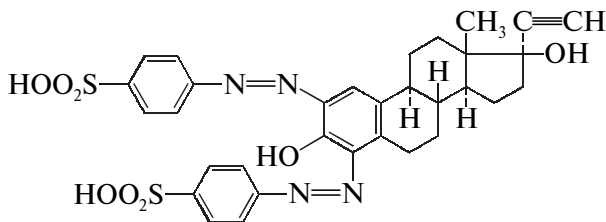
ний у розчинах лугів, розчинний у спирті, хлороформі, легкорозчинний в ацетоні, діоксані та ефірі.

**Тотожність.** Якщо речовину розчинити в концентрованій сульфатній кислоті, з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією у відбитому світлі (стероїдний цикл). При додаванні розчину залізоамонієвого галуни і води розчин темніє і випадає червонувато-коричневий осад. Для підтвердження тотожності використовують ІЧ- і УФ-спектрофотометрію, а також ТШХ.

Визначають температуру плавлення бензоату (фенольний гідроксил).

**Домішки.** Визначення сторонніх домішок проводять методом тонкошарової хроматографії.

**Кількісне визначення.** Алкаліметрія за замісником (див. прегнін), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі бісдіазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



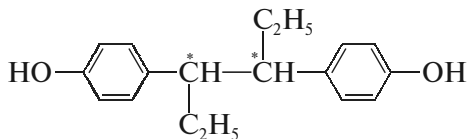
**Зберігання.** У добре закупорених банках із темного скла.

**Застосування.** Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу протизаплідних таблеток.

### **СИНТЕТИЧНІ СПОЛУКИ ЕСТРОГЕННОЇ ДІЇ**

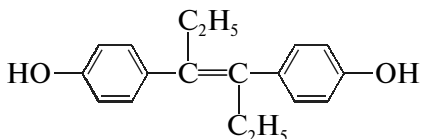
Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і в ряду ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, які здатні утворювати водневі зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками. Для проявлення естрогенної дії має значення відстань між функціональними групами. Встановлено, що відстань між гідроксильними групами (в положеннях 3 і 17) в естрадіолу дорівнює 1,1, у *мезо*-форми синестролу — 1,2, 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)  
Hexestrolum\***



*мезо-3,4-Ди-(*n*-оксифеніл)-гексан*

**Діетилстильбестрол (Diaethylstilboestrolum)**



*транс-3,4-Ди-(*n*-оксифеніл)-гексен-3*

**Властивості.** Синтетичні естрогени (синестрол і діетилстильбестрол) — це білі кристалічні порошки (синестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Практично нерозчинні або дуже малорозчинні у воді. Синестрол легкорозчинний в етанолі, діетилстильбестрол малорозчинний у хлороформі.

**Тотожність.** 1. При взаємодії хлороформного розчину синестролу з концентрованою сульфатною кислотою (в присутності формаліну) шар хлороформу забарвлюється в вишнево-червоний колір (фенільні радикали). Розчин діетилстильбестролу в концентрованій сульфатній кислоті має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розбавлення водою.

2. При додаванні бромної води до розчину синестролу в льодяній оцтовій кислоті 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 коричнювато-вишневе.

3. Наявність фенольних гідроксилів у молекулах лікарських речовин можна виявити за допомогою феруму (III) хлориду. ФС рекомендує цю реакцію для ідентифікації діетилстильбестролу, спиртові розчини якого забарвлюються в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

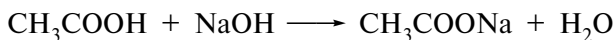
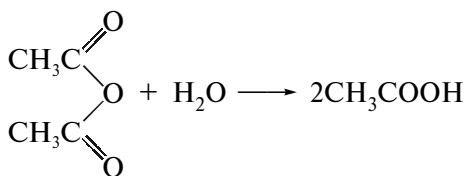
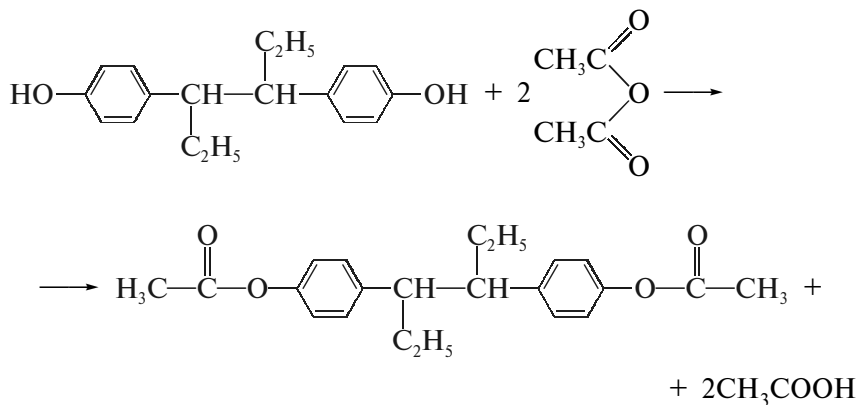
4. Для ідентифікації і кількісного визначення використовують УФ-спектрофотометрію.

5. Підтвердити тотожність і кількісно визначити синтетичні естрогени можна реакцією естерифікації. При взаємодії синестро-

лу і діетилстильбестролу з оцтовим ангідридом чи бензоїлхлоридом утворюються діацетати (добензоати), які мають характерну температуру плавлення.

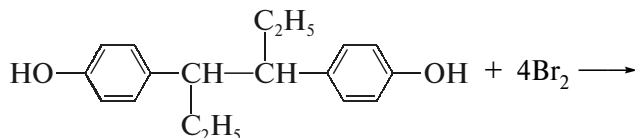
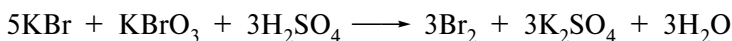
**Кількісне визначення.** 1. Метод ацетилювання. Ґрунтується на отриманні складних ефірів (діацетильних похідних) при нагріванні з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють в оцтову кислоту і відтитрують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор — фенолфталеїн,  $E = 1/2M. м.$  Паралельно проводять контрольний дослід.

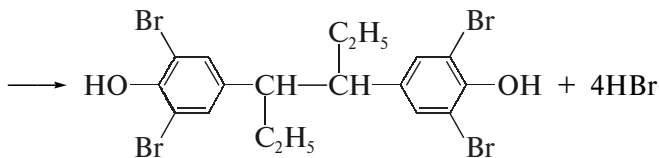
Хімізм цього процесу при визначенні синестролу:



Аналогічний процес відбувається при визначенні діетилстильбестролу.

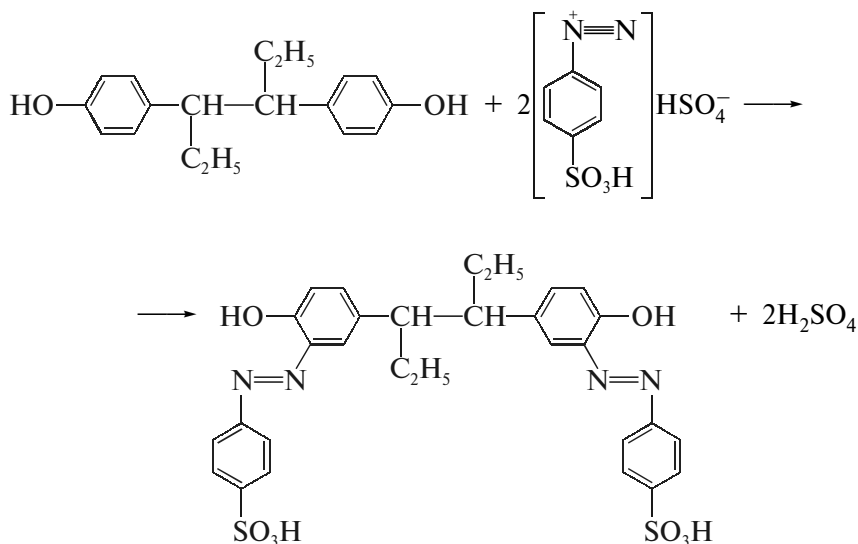
2. Кількісне визначення синестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом,  $E = 1/8M. м.:$





Надлишок броду встановлюють йодометрично.

3. Синестрол і діетилстильбестрол можна визначити фотометрично за реакцією азосполучення з діазотованою сульфаниловою кислотою:

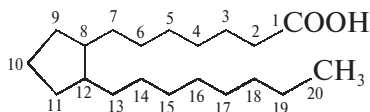


**Зберігання.** У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

**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 %-вих концентрацій (для лікування злякисних 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 безазотисті 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 Е, F, А, В (скорочене написання ПГЕ, ПГФ, ПГА, ПГВ).

**Властивості.** Виділені у вигляді індивідуальних сполук простагландини — це білі кристалічні речовини, які добре розчиняються в органічних розчинниках. Для дослідження хімічної будови простагландинів використовують УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, рентгеноструктурний аналіз.

**Здобування.** Методи добування 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 здобування простагландинів.

**Тотожність.** Для аналізу простагландинів широко використовують різноманітні види хроматографії: колонкову, паперову, тонкошарову, газорідну (ГРХ) та ін. Особливо ефективне 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 скорочувальну активність гладкої мускулатури, функції нервової і серцево-судинної систем, кровообігу, підтримують тонус сечових шляхів і сечового міхура, проявляють бронхолітичну і бронхозвужувальну дію, беруть участь у процесах запалення. Простагландини Е<sub>1</sub> і Е<sub>2</sub> впливають на функцію бронхів; ПГЕ гальмує секрецію шлункового соку, групи ПГЕ і ПГФ викликають скорочення мускулатури матки; ПГА<sub>1</sub> і ПГА<sub>2</sub>, діючи на судини, знижують артеріальний тиск.

## ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ГРУПИ АНТИБІОТИКІВ ТА ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНИХ АНАЛОГІВ

А н т и б і о т и к и — це хіміотерапевтичні речовини, які продукуються різноманітними мікроорганізмами, рослинами, тваринами) в процесі життєдіяльності, а також їх синтетичні аналоги

і похідні, що мають здатність убивати або вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань (бактерій, вірусів, грибів, найпростіших) або затримувати розвиток злоякісних пухлин.

Явище антагонізму мікроорганізмів відкрив Л. Пастер у 80-ті роки XIX сторіччя, вивчаючи властивості плісняви роду *Penicillium notatum*.

Англійський учений 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 аліциклическої будови (група тетрациклінів, їх напівсинтетичні аналоги та ін.).
2. Антибіотики ароматичного ряду (група левоміцетину).
3. Антибіотики гетероциклическої структури (пеніциліни, їх напівсинтетичні аналоги, цефалоспорины та ін.).
4. Антибіотики глікозидної будови:
  - стрептоміцини;
  - аміноглікозиди (канаміцини, неоміцини, гентаміцини, мономіцини);
  - макроліди (еритроміцини й олеандоміцини);
  - анзаміцини (рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги).
5. Полієнові антибіотики з глікозидоподібною структурою (ністатин, амфотерицин, мікогептин).
6. Антибіотики поліпептидної будови (граміцидини, поліміксини та ін.).
7. 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 господар-

ства, 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 антибіотики тетрациклінового ряду, природні пеніциліни, антибіотики глікозидної будови, макроліди та ін.

Здобування 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 й очистка антибіотика.

2. *Хімічний синтез* (левоміцетин і його похідні).

3. *Сполучення мікробіологічного і хімічного синтезу*. Для здобування напівсинтетичних антибіотиків на основі трансформації молекул природних антибіотиків (напівсинтетичні тетрацикліни, пеніциліни, цефалоспорини та ін.).

При аналізі 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 застосовують 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).

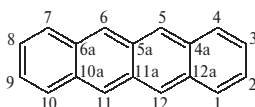
ОД — це мінімальна кількість антибіотика, яка пригнічує розвиток тест-мікроорганізму в певному об'ємі живильного середовища. Кількість грамів діючої речовини в 1 ОД для різноманітних антибіотиків різна.

Середнє значення активності, знайдене біологічним методом, дещо нижче, ніж теоретична активність. У відповідній ФС 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 АЛЦИКЛІЧНОЇ БУДОВИ І ЇХ НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ (ТЕТРАЦИКЛІНИ)

В основі їх хімічної структури лежить частково гідроване ядро тетрацену (нафтацену):

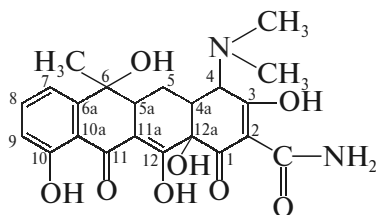


**Здобування.** Здобувають лікарські речовини антибіотиків тетрациклінового ряду зі штамів: *Streptomyces rimosus* і *Streptomyces aureofaciens*.

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги.

#### ПРИРОДНІ ТЕТРАЦИКЛІНИ

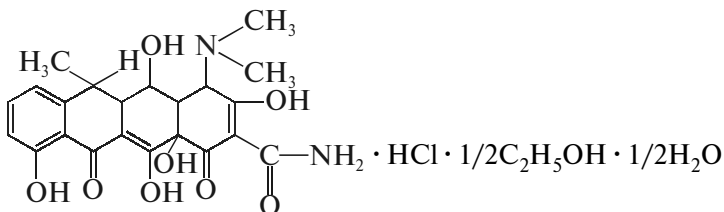
#### Тетрациклін (Tetracyclinum)



4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

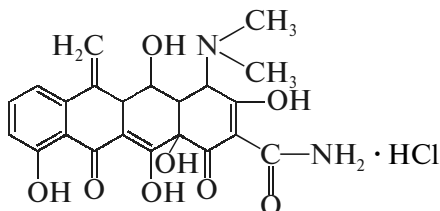
У медичній практиці застосовується у вигляді основи або гідрохлориду (*Tetracyclini hydrochloridum*).

**Доксицикліну гідрохлорид (Doxycyclini hydrochloridum)**  
**Вібраміцин**



4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,5,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-діоксо-2-нафтаценкарбоксаміду гідрохлориду геміетинолату гемігідрат

**Метацикліну гідрохлорид (Methacyclini hydrochloridum)**  
**Рондоміцин**



4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,5,10,12,12а-пентаокси-6-метилен-1,11-діоксонафтоцен-2-карбоксаміду гідрохлорид

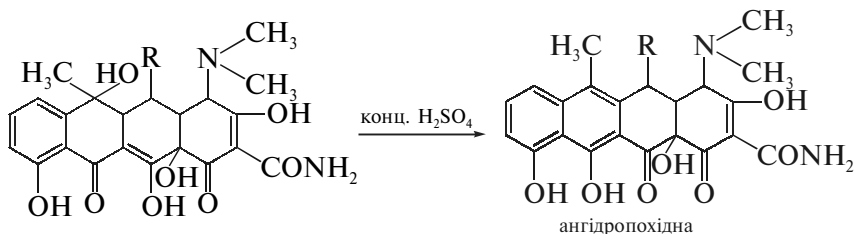
Відомі також комбіновані лікарські засоби:

- олететрин (тетрациклін+олеандоміцин) або сигмаміцин;
- вітациклін (тетрациклін+вітаміни С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>).

**Властивості.** За фізичними властивостями тетрацикліни — це кристалічні речовини жовтого або світло-жовтого кольору, без запаху, гіркі на смак. Їх розчини в хлороводневій кислоті обертають площину поляризованого 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 лугів. Основні властивості зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислі — фенольного гідроксилу в положенні 10 і енольних у положеннях 3 і 12.

**Тотожність.** 1. Реакції з концентрованою сульфатною кислотою — утворюються ангідропохідні тетрацикліну, які мають специфічне забарвлення:



2. УФ-спектрофотометрія. Визначають максимуми і мінімуми поглинання і розраховують питомий показник поглинання.

3. Визначення питомого обернення.

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.

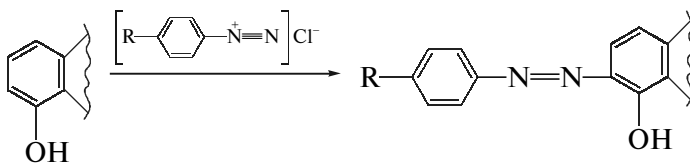
6. Хлороводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлорид-іони.

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, 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 = 1 000 000 ОД.

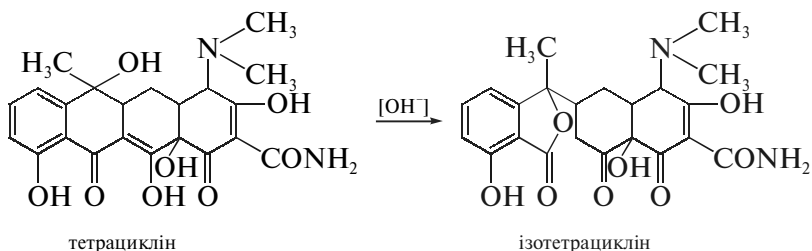
2. Спектрофотометрія в УФ-області, фотоколориметрія і флуориметрія.

**Зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі, у банках 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 спектра дії при пневмонії, дизентерії, гонореї, тифі та інших інфекційних захворюваннях.

Призначають зазвичай усередину у вигляді таблеток, капсул, суспензій, рідше для внутрішньом'язових ін'єкцій. Зовнішньо — у вигляді мазей для лікування опіків, флегмон і очних захворювань.

Метацикліну гідрохлорид краще всмоктується при пероральному прийомі (капсули), довше зберігається в крові й ефективний при лікуванні гонореї. Доксицикліну гідрохлорид високоефективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (bronхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію (1—2 прийоми на добу). 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 Al, Mg, Ca.

Напівсинтетичні тетрацикліни менш токсичні, бо швидше всмоктуються і швидше виводяться з організму.

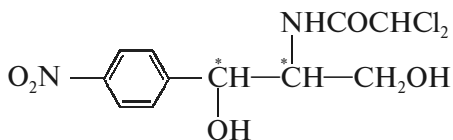
## АНТИБІОТИКИ АРОМАТИЧНОГО РЯДУ

У медичній практиці з антибіотиків, які мають ароматичну структуру, застосовується 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 здобувати хімічним синтезом, у той час як більшість антибіотиків здобувають біосинтезом.

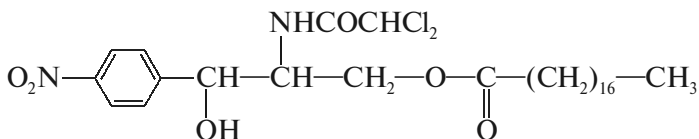
Як лікарські засоби використовують левоміцетин, левоміцетину стеарат, левоміцетину стеарат розчинний.

### Левоміцетин (Laevomycetinum) Хлорамфенікол (Chloramphenicol)



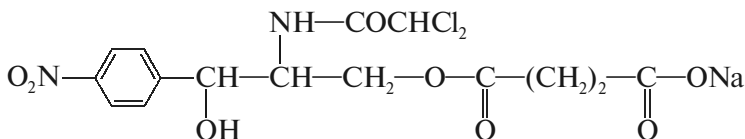
*D*-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3

### Левоміцетину стеарат (Laevomycetini stearas)



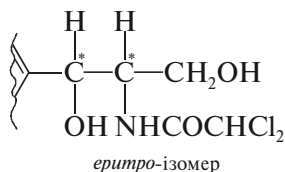
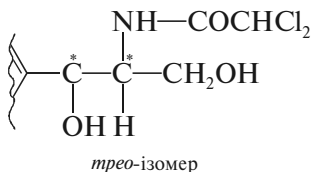
*D*-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3-3-стеарат

### Левоміцетину сукцинат розчинний (Laevomycetini succinas sulubile)



*D*-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3-3-сукцинат натрію

Молекула левоміцетину має 2 асиметричних атоми карбону і тому можливе існування чотирьох ізомерів: *D*- і *L*-*трео*-, *D*- і *L*-*еритро*-, які відрізняються просторовим розташуванням функціональних груп:



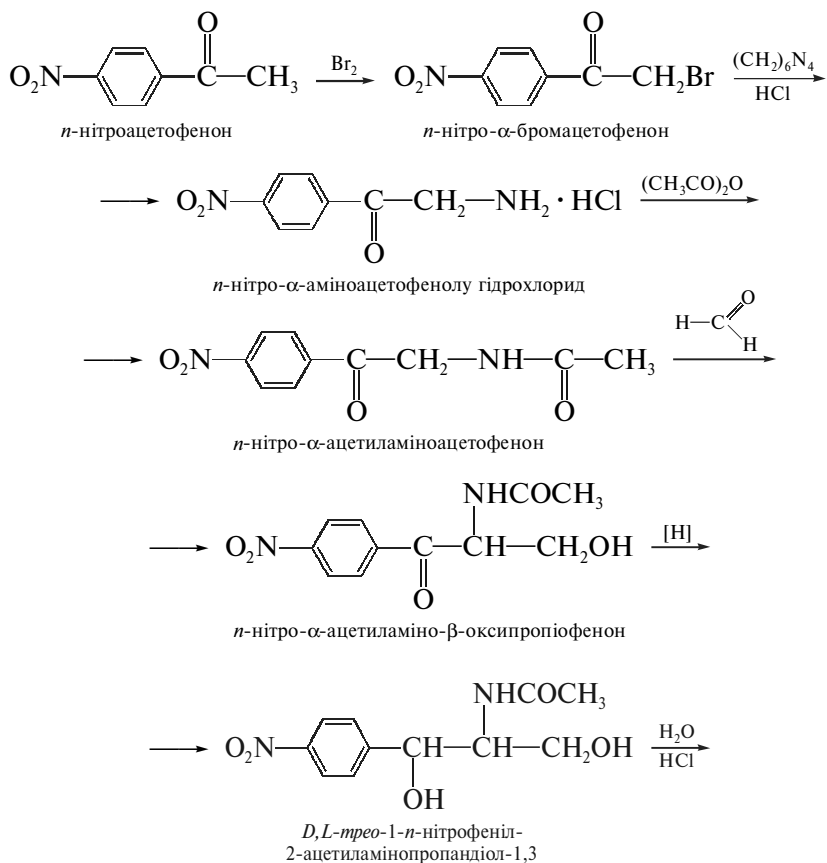
Цей вид ізомерії спостерігається також в ефедрині.

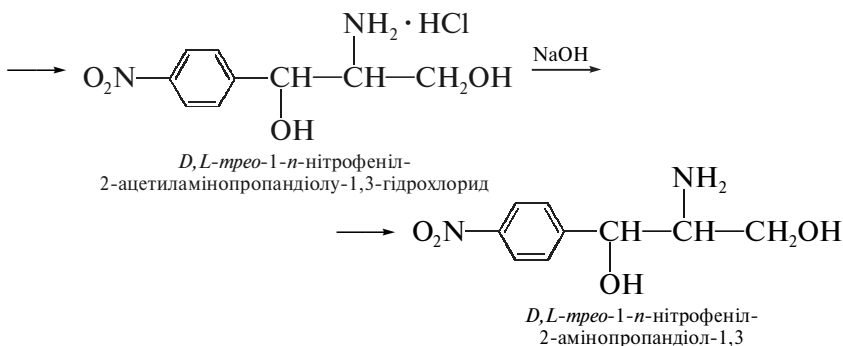
Левоміцетин є лівообертаючим *трео*-ізомером *D* ряду.

Суміш *D* (-) і *L* (+) *трео*-ізомерів левоміцетину — це рацемат, оптично неактивна речовина, відома під назвою синтоміцин (має 50 % фізіологічної активності левоміцетину).

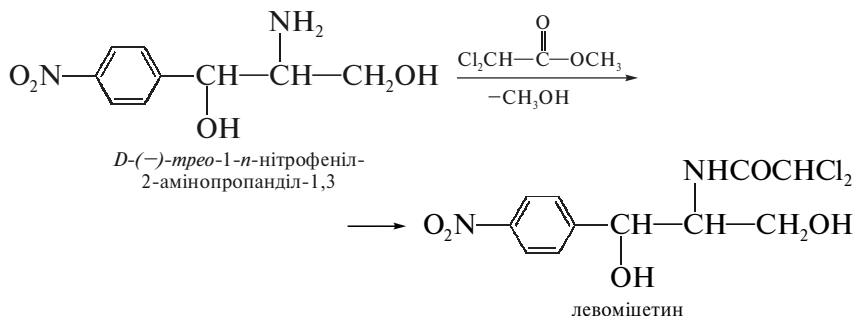
*Еритро*-форми в медицині не використовуються, оскільки є токсичними речовинами.

**Здобування.** 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*-*m*-*p*-*e*-*o*-ізомер ацилюють метиловим ефіром дихлороцтової кислоти й отримують левоміцетин:



**Вдастивості.** 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-розчинний у воді, малорозчинний у спирті, гігроскопічний.

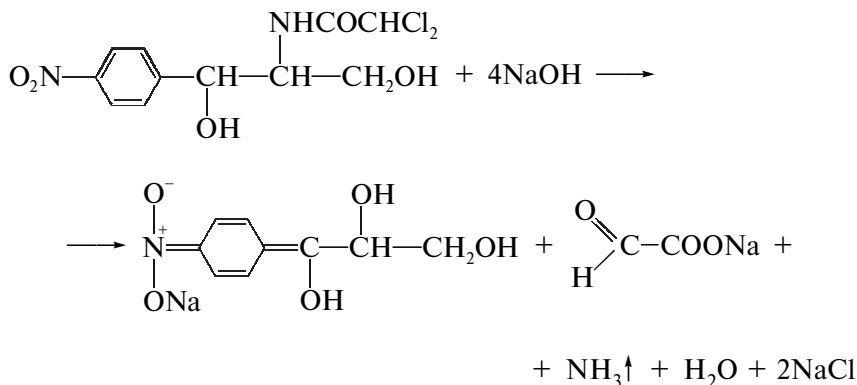
Левоміцетину стеарат — не має смаку. Практично нерозчинний у воді; важкорозчинний у спирті, у всіх розчинниках утворює мутні розчини.

5 %-ві 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 хлороводневої кислоти).

**Тотожність.** 1. Для підтвердження тотожності лікарських речовин використовують реакції гідролітичного розщеплення в кисло-

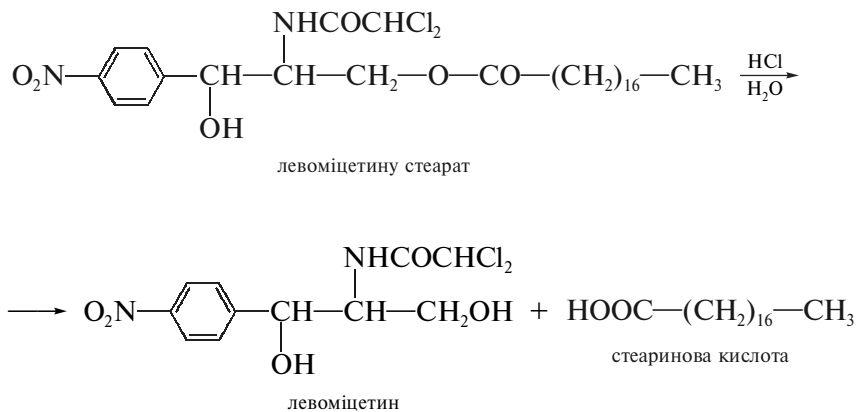
му або лужному середовищі з подальшою ідентифікацією утворених продуктів.

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:

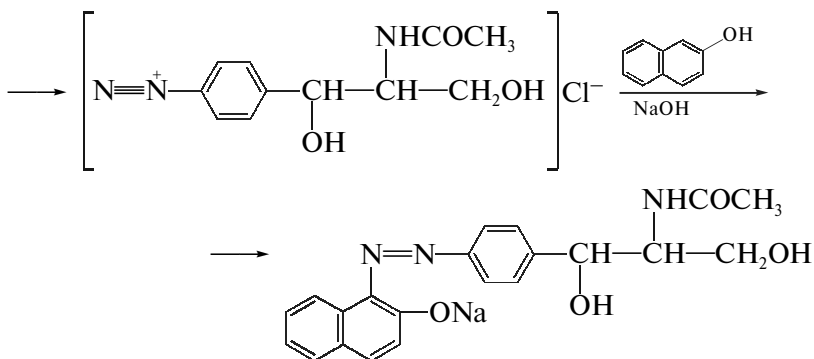
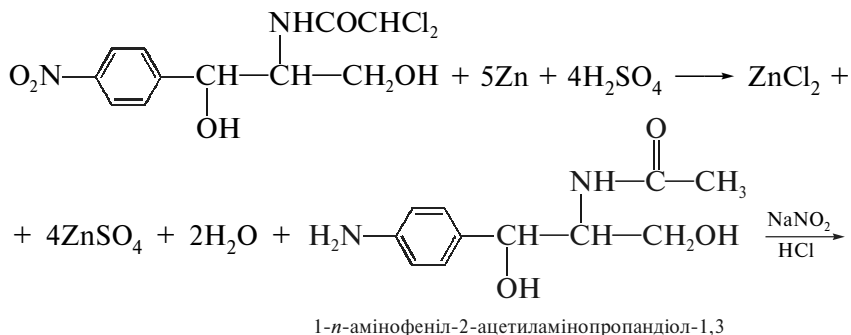


Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті підтверджують наявність іонів  $\text{Cl}^-$ .

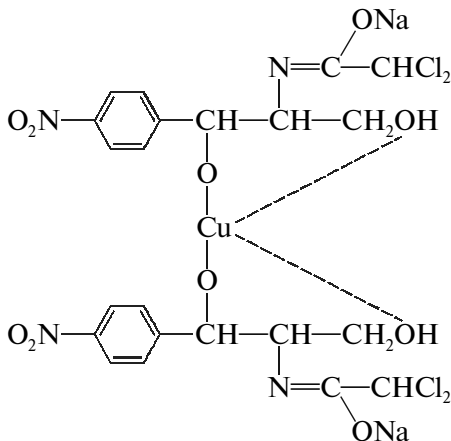
2. Левоміцетину стеарат при нагріванні з концентрованою хлорводневою кислотою гідролізується — утворюється стеаринова кислота, яка спливає на поверхню у вигляді маслянистих крапель, які тверднуть при охолодженні:



3. За реакцією утворення азобарвника червоного кольору після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням:

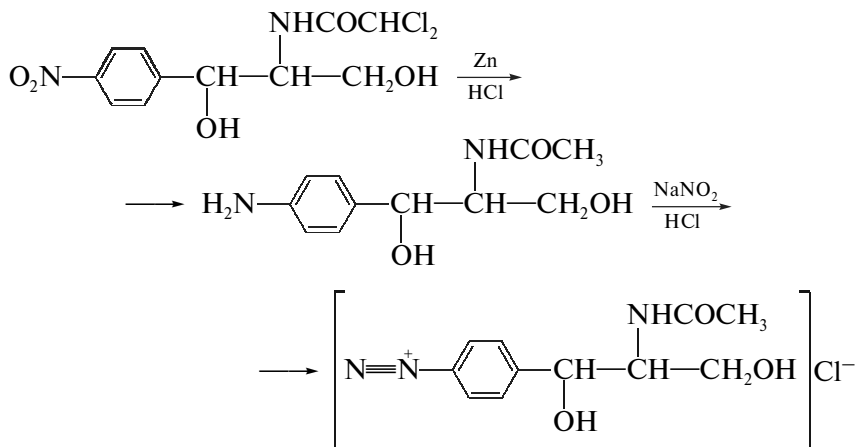


4. В експрес-аналізі використовують реакцію левоміцетину з купруму сульфатом у лужному середовищі в присутності *n*-бутанолу — спиртовий шар забарвлюється в синьо-фіолетовий колір внаслідок утворення комплексної солі, яка, за припущенням, має таку структуру:



5. УФ-спектрофотометрія, визначення питомого показника поглинання.

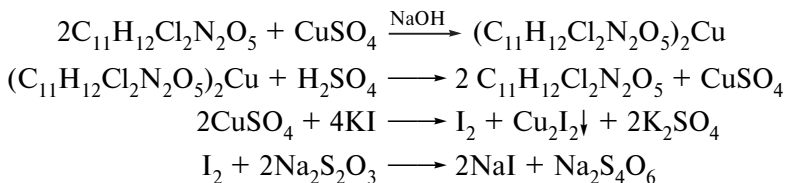
**Кількісне визначення.** 1. Нітритометрія після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи цинковим пилом у кислому середовищі,  $E = M. м.$ :



2. Спектрофотометрія при  $\lambda = 278$  нм (левоміцетин), 272 нм (левоміцетину стеарат) і 275 нм (левоміцетину сукцинат розчинний).

3. Куприметрія, пряме титрування. Метод ґрунтується на утворенні розчинної комплексної сполуки левоміцетину з купруму сульфатом у лужному середовищі (див. тотожність). Титрант — 0,01M розчин купруму сульфату (свіжоприготований), індикатор — мурексид. Титрування ведуть від фіолетового до коричнево-червоного забарвлення, однакового із забарвленням контрольного досліду,  $E = 2M. м.$

4. Куприйодометрія, пряме титрування за замісником. До розчину левоміцетину в лужному середовищі додають розчин купруму сульфату. Осад купруму (II) гідроксиду відфільтровують, у фільтраті розчинний купри-левоміцетиновий комплекс руйнують дією сульфатної кислоти з утворенням еквівалентної кількості купруму сульфату, яку визначають йодометрично, індикатор — крохмаль,  $E = 2M. м.$ :



Проводиться контрольний дослід.

5. Аргентометрія або меркуриметрія. Методи ґрунтуються на окисненні левоміцетину гідрогену пероксидом у лужному середовищі, в результаті якого утворюються 2 молекули натрію хлориду, котрі визначають аргентометрично за Фольгардом або меркуриметрично з індикатором дифенілкарбазидом,  $E = 1/2M. м.$

6. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.

7. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу левоміцетину. Експериментально встановлено, що  $E = 1/6M. м.$

8. Броматометрія, зворотне титрування,  $E = 1/4M. м.$

**Зберігання.** У добре закупореній тарі, у склянках із темного скла.

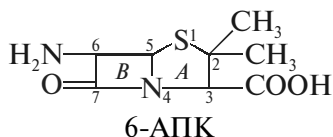
**Застосування.** Левоміцетин належить до антибіотиків широкого спектра дії, застосовується для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та інших інфекційних захворювань. Курс лікування 8—10 днів. У дитячій практиці використовують левоміцетину стеарат, який не має гіркої смаку.

**Побічні ефекти.** Порущує функцію кровотворних органів, тому при лікуванні левоміцетином необхідний аналіз крові. Може викликати дисбактеріоз.

## АНТИБІОТИКИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СТРУКТУРИ

### ПЕНІЦИЛІНИ

В основі молекули п е н і ц и л і н і в лежить 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК), яка складається з конденсованих тiazолідинового (A) і β-лактамного (B) циклів:



**Властивості.** Лікарські засоби природних і напівсинтетичних пеніцилінів — це білі кристалічні речовини без запаху, гіркі на смак. Натрієва і калієва солі бензилпеніциліну гігроскопічні й легко розчиняються у воді. Новокаїнова сіль бензилпеніциліну, феноксиметилпеніцилін і ампіцилін малорозчинні у воді.

Водні або спиртові розчини пеніцилінів обертають площину поляризованого променя праворуч.

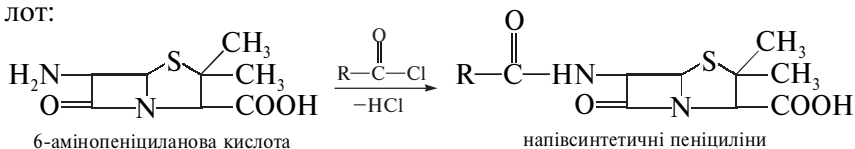
**Здобування.** Природні пеніциліни здобувають мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

Для проявлення біологічної активності велике значення має β-лактамний цикл, який дуже нестійкий у кислому і лужному середовищах.

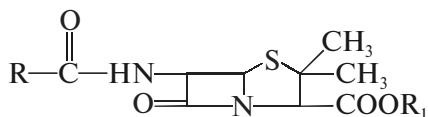
Пеніцилін стоїть біля витоків ери антибіотиків і у зв'язку з його широким використанням зараз 80—90 % штамів стафілококів виробили стійкість до нього, продукуючи фермент пеніциліназу, яка розщеплює β-лактамний цикл.

Ураховуючи це і той факт, що пеніциліни найменш токсичні порівняно з іншими антибіотиками, проводиться пошук напівсинтетичних пеніцилінів на основі 6-АПК.

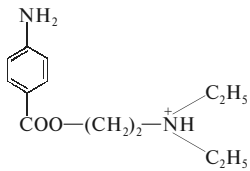
Напівсинтетичні пеніциліни — це ацильні похідні 6-АПК. Ацилюючими агентами є хлорангідриди відповідних карбонових кислот:



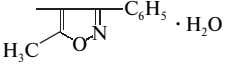
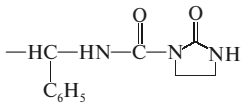
У медичній практиці використовують такі лікарські засоби пеніцилінів загальної формули:



### Природні пеніциліни

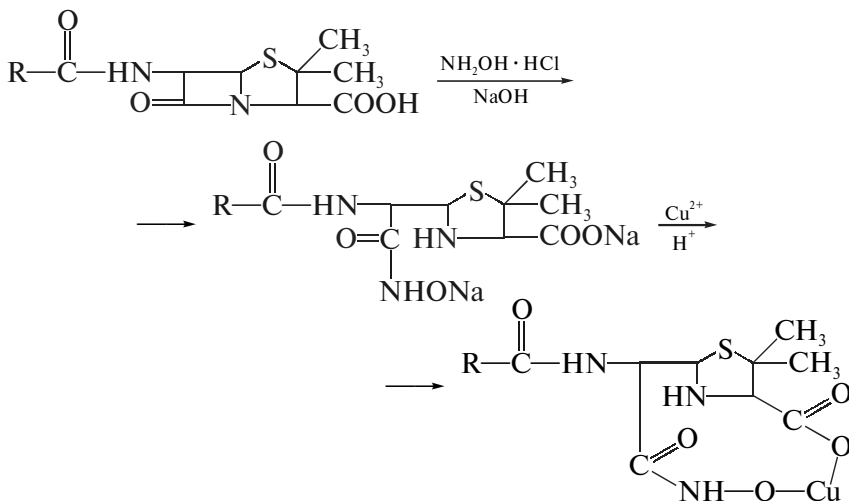
R	R <sub>1</sub>	Назва лікарського засобу
—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Na(K)	Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль Benzylpenicillinum natrium (kalium)
—CH <sub>2</sub> —O—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Феноксиметилпеніцилін (Penicillium V—пеніцилін фая) Phenoxymethylpenicillinum
—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		Бензилпеніциліну новокаїнова сіль Benzylpenicillinum novocainum

### Напівсинтетичні пеніциліни

R	R <sub>1</sub>	Назва лікарського засобу
$\begin{array}{c} \text{—CH—C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	H	Ампіцилін Ampicillinum α-Амінобензилпеніциліну тригідрат
	Na	Оксациліну натрієва сіль Oxacillinum natrium Натрієвої солі 3-феніл-5-метил- 4-ізоксазолілпені- циліну моногідрат
$\begin{array}{c} \text{—CH—C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{COONa} \end{array}$	Na	Карбеніциліну динатрієва сіль Carbencillinum dinatrium Динатрієва сіль 6-(2-карбоксі- фенілацетамідо)- пеніциланової кислоти
	Na	Азлоциліну натрієва сіль Azlocillinum natrium Натрієва сіль 6-[D-2-(2-оксо- 1-імідазоліден- 1-карбоксамідо)- 2-фенілацетамідо]- пеніциланової кислоти
$\begin{array}{c} \text{—CH—C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{COOC}_6\text{H}_5 \end{array}$	Na	Карфециліну натрієва сіль Carphecillinum natrium Натрієва сіль 6-(L-феноксикарбоніл)- фенілацетамідо- пеніциланової кислоти

Використовують також комбінований препарат — ампіокс (ампіциліну й оксациліну натрієві солі).

**Тотожність.** 1. Реакція утворення купруму (II) (зеленого) або феруму (III) (червоного кольору) пеніцилоїногідроксаматів після гідроксиламінолізу β-лактамного циклу:



2. УФ- і ІЧ-спектроскопія.

3. Метод ТШХ.

4. Реакція з хромотроповою кислотою в присутності концентрованої сульфатної кислоти, яка є розрізнявальною, оскільки кожен пеніцилін дає продукт характерного забарвлення (бензилпеніциліни дають коричневе забарвлення, ампіцилін — фіолетове і т. д.).

5. Визначення органічно пов'язаного сульфуру після перетворення його в сульфід-іон при сплавленні з лугами.

6. Специфічні реакції на катіони  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та новокаїн.

При дослідженні доброякісності визначають токсичність, пірогенність, термостабільність, стерильність (для ін'єкційних форм).

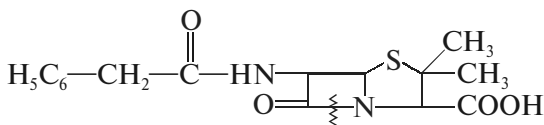
**Кількісне визначення.** 1. Мікробіологічним методом дифузії в агар (відтворність результатів 5—10 %).

2. Хімічним методом у два етапи:

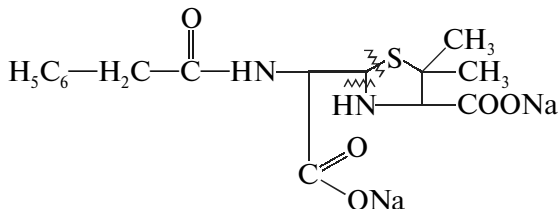
а) визначення суми пеніцилінів;

б) визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

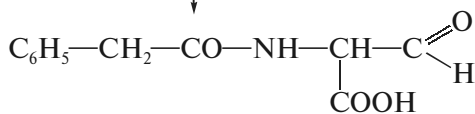
Суму пеніцилінів для лікарських засобів природних пеніцилінів визначають йодометричним методом, суть якого полягає в тому, що продукти лужного гідролізу пеніциліну здатні окиснюватися йодом у присутності ацетатного буферу з  $\text{pH} = 4,5$  (хімізм на прикладі бензилпеніциліну):



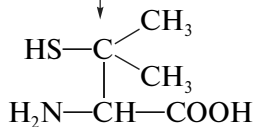
бензилпеніцилін



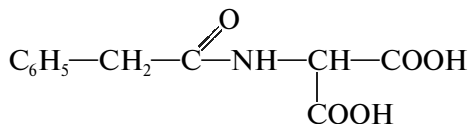
натрієва сіль пеніцилоїнової кислоти



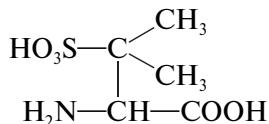
пенальдінова кислота



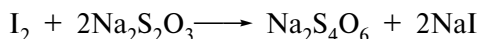
пеніциламін



фенілацетиламіномалонова кислота



пеніциламінова кислота



З рівняння реакції видно, що за таких умов на окиснення витрачається 8 еквівалентів йоду, тому  $E = 1/8M. м.$

Паралельно проводять контрольний дослід з аліквотою розчину досліджуваної речовини, яку не піддають лужному гідролізу.

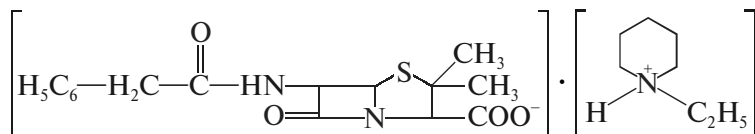
Формула розрахунку результатів визначення суми пеніцилінів, %:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot 100}{5 \cdot m},$$

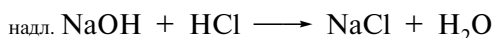
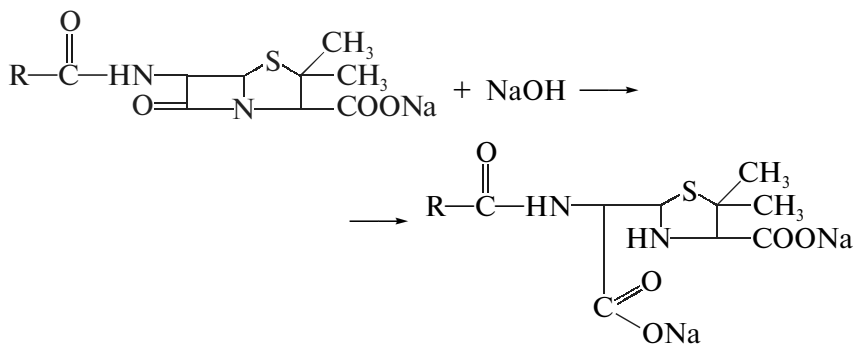
- де:  $V$  — різниця в об'ємах  $0,01M$  розчину натрію тіосульфату, витрачених у контрольному й основному досліді, мл;  
 $T$  — кількість грамів стандартних зразків натрієвої солі бензилпеніциліну або феноксиметилпеніциліну в перерахунку на хімічно чисту речовину еквівалентна 1 мл  $0,01M$  розчину йоду — знаходимо за таблицею фармакопії з урахуванням температури;  
 $K$  — коефіцієнт поправки  $0,01M$  розчину натрію тіосульфату;  
 $C$  — 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 проводять гравіметричним методом за реакцією утворення N-етилпіперидинової солі:



Суму пеніцилінів у напівсинтетичних лікарських речовинах визначають алкаліметрично методом зворотного титрування, з контрольным дослідом, індикатор — фенолфталеїн,  $E = M. м.$ :



3. Спектрофотометричне визначення напівсинтетичних пеніцилінів.

**Зберігання.** У сухому місці при кімнатній температурі.

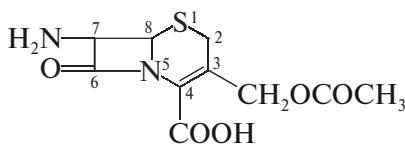
**Застосування.** Природні пеніциліни впливають на грампозитивні мікроорганізми і використовуються для лікування пневмоній, гонореї, сифілісу, гнійних інфекцій, дифтерії, скарлатини. Їх не можна приймати *per os*, оскільки в кислому середовищі відбувається інактивація (стійкими в кислому середовищі є феноксиметилпеніцилін і напівсинтетичні пеніциліни).

Природні пеніциліни руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають більш широкий спектр дії.

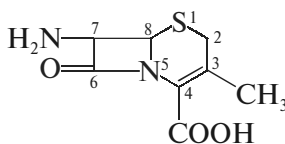
**Побічна дія.** Пеніциліни можуть викликати шлунково-кишкові розлади, дуже рідко — алергічні реакції.

### ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Ц е ф а л о с п о р и н и також належать до антибіотиків гетероциклічної структури і є похідними 7-амінодезацетоксицефалоспоронової кислоти (7-АДЦК) і 7-аміноцефалоспоронової кислоти (7-АЦК).



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 здобування напівсинтетичних цефалоспоринів.

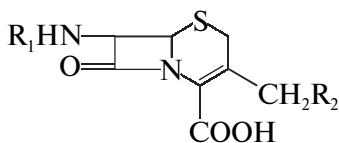
На основі 7-АДЦК синтезовано цефалексин, цефалоридин та ін., а 7-АЦК — цефалотин, цефалогліцин та ін.

У медичній практиці використовують сучасні напівсинтетичні цефалоспорини трьох поколінь:

1. Цефалотин, цефалоридин (цепорин Ю), цефалексин (цепорекс Ю), цефалогліцин, цефазолін (цефамезин, кефзол Ю).
2. Цефуроксим, цефокситим, цефепірин.
3. Цефтриаксон, 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:



Назва лікарського засобу	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>Похідні 7-АДЦК</b>		
Цефалексин Cefalexinum		H · H <sub>2</sub> O
Цефалоридин* (цепорин) Cefaloridinum		
Цефазолін (кефзол) Cephazolin		
Цефтриаксон Ceftriaxon		
<b>Похідні 7-АЦК</b>		
Цефалотин Cefalotinum		
Цефепірін Cefepirinum		
Цефуроксим Cefuroxim		
Цефотаксим Cefotaxim		

\* у положенні 4 —COO<sup>-</sup>.

**Властивості.** Лікарські речовини — білі, іноді з жовтуватим відтінком порошки. Малорозчинні у воді (за винятком натрієвих солей — цефалексину натрієвої солі, цефтриаксону), важкорозчинні в спирті. Деякі мають характерний запах і чутливі до дії світла.

Оптично активні речовини групи цефалоспоринів обертають площину поляризації праворуч.

**Тотожність.** 1. ІЧ- і УФ-спектрофотометрія.

2. Наявність  $\beta$ -лактамного циклу зумовлює реакцію утворення гідроксаматів купруму (II) або феруму (III).

3. Із сумішшю 80 %-вого розчину сульфатної та 1 %-вого розчину нітратної кислот цефалексин набуває жовтого забарвлення, цефалотину натрієва сіль — оливково-зеленого, що переходить у червоно-коричневе.

**Кількісне визначення.** 1. Хімічні методи (аналогічно пеніцилінам).

2. Біологічні методи.

3. Фізико-хімічні методи (УФ-спектрофотометрія, фотоколориметрія).

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

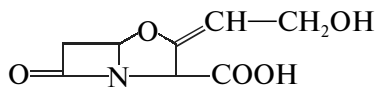
**Застосування.** Цефалоспорини мають більш широкий спектр дії, ніж пеніциліни, й меншу токсичність.

Відмінність у хімічній структурі пеніцилінів і цефалоспоринів зумовлює стійкість цефалоспоринів до стафілококової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому цефалоспорини 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*

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 грам-позитивних і грам-негативних бактерій спільно з пеніцилінами і цефалоспоринами, посилюючи їх дію.

Відкрито також нові антибіотики гетероциклічної структури: цефаміцини, тіенаміцини та ін.

## АНТИБІОТИКИ-ГЛІКОЗИДИ

Це велика група антибіотиків, які широко застосовуються в медичній практиці. До неї належать зокрема стрептоміцини.

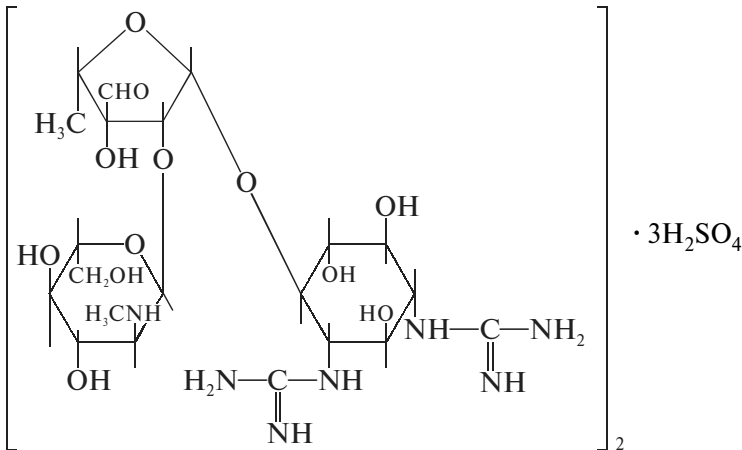
### СТРЕПТОМІЦИНИ

Стрептоміцин відкритий у 1944 році американським ученим З. Ваксманом.

**Здобування.** Мікробіологічним синтезом із актиноміцету *Streptomyces griseus*.

У медичній практиці застосовується лікарський засіб стрептоміцину сульфат.

### Стрептоміцину сульфат (Streptomycini sulfas)



### N-Метил- $\alpha$ -L-глюкозамінідо- $\beta$ -L-стрептозидо-стрептидину сульфат

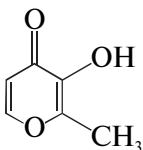
Глікозид стрептоміцин складається з аглікону — стрептидину (1,3-дигуанідино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан) і цукрової частини — дисахариду стрептобіозаміну (N-метил-L-глюкозамін і L-стрептоза).

**Властивості.** Порошок або пориста маса білого кольору, без запаху, гіркувата на смак. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у спиртах, хлороформі та ефірі.

Стрептоміцин проявляє основні властивості завдяки наявності в молекулі нітрогеновмісних груп (дві гуанідинові й одна N-метильна) і тому легко утворює солі.

У слабкокислому 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.

**Тотожність.** 1. Мальтольна проба зумовлена здатністю стрептози в лужному середовищі перетворюватися на мальтол у результаті дегідратації й ізомеризації:



мальтол ( $\alpha$ -метил- $\beta$ -окси- $\gamma$ -пірон)

При взаємодії з іонами феруму (III) в кислому середовищі мальтол утворює сполуки, які мають фіолетове забарвлення.

2. Залишок гуанідину в молекулі стрептоміцину відкривають за утворенням фіолетово-червоного забарвлення, яке виникає в лужному середовищі під дією  $\beta$ -нафтолу і натрію гіпоброміду.

3. До експресних методів визначення тотожності стрептоміцину належать реакції:

— виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду (гуанідин);

— буре забарвлення з реактивом Несслера і червоний осад з реактивом Фелінга (альдегідна група).

**Кількісне визначення.** 1. Біологічні методи.

2. Фотоколориметрія, яка ґрунтується на використанні мальтольної проби.

**Зберігання.** У сухому місці, враховуючи гігроскопічність.

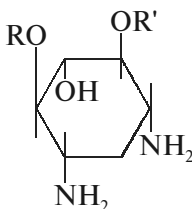
**Застосування.** При лікуванні туберкульозу, пневмонії, перитоніту, гонореї, бруцельозу.

**Побічна дія.** Нефро- й ототоксична, пригнічення дихання, дуже швидко розвивається резистентність (2—3 дні).

### **АНТИБІОТИКИ-АМІНОГЛІКОЗИДИ**

У медичній практиці використовують канаміцин, неоміцину сульфат, мономіцин, гентаміцину сульфат, амікацину сульфат.

Загальна формула лікарських засобів аміноглікозидів:



де R, R' — аміноцукри.

**Властивості.** За фізичними властивостями антибіотики-аміноглікозиди — порошки білого, жовтуватого або кремового кольору, без запаху, гігроскопічні. Легкорозчинні в більшості органічних розчинників, оптично активні.

**Тотожність.** 1. Тонкошарова хроматографія в порівнянні зі стандартом.

2. Реакція на сульфат-іони (для сульфатів).

3. Для підтвердження тотожності канаміцину моносульфату і неоміцину сульфату використовують кольорову реакцію зі спиртовим розчином орцину і концентрованою хлороводневою кислотою в присутності феруму (III) хлориду. Розчин набуває зеленого забарвлення.

**Кількісне визначення.** 1. Біологічні методи.

2. Поляриметрія (гентаміцину сульфат).

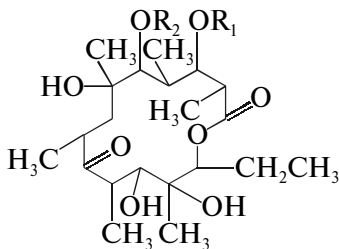
3. Фотоколориметрія.

**Застосування.** Антибіотики-глікозиди мають більш широкий спектр антибактеріальної дії, ніж антибіотики гетероциклічної структури. Призначають для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, туберкульозу, інфекційних захворювань шкіри, сепсису, інфекцій сечових шляхів.

### *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 (*Erithromycini 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 будови анзаміцинів 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, стрептоваріцини, 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 не ефективні. Застосовують для лікування всіх форм туберкульозу, при ураженні шлунково-кишкового тракту і при гнійних інфекціях у дозах 0,3—0,45 г.

Дуже швидко виробляється стійкість мікроорганізмів до рифампіцину.

### ПОЛІЕНОВІ 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, кандицидин, мікогептини, гризеофульвін, амфоглюкамін та ін.

**Застосування.** Для лікування кандидомікозів, дерматомікозів, трихомоніаз, 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 учений З. Ваксман виділив антибіотик актиноміцин, а в 1952-му 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 добре закупореній тарі, в сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

---

## Література

---

1. Державна фармакопея України.— 1-е вид.— Х.: РІРЕГ, 2001.— 556 с.
2. Государственная фармакопея СССР.— 10-е изд.— М.: Медицина, 1968.— 1079 с.
3. Государственная фармакопея СССР.— 11-е изд.— Вып. I.— М.: Медицина, 1987.— 334 с.
4. Государственная фармакопея СССР.— 11-е изд.— Вып. II.— М.: Медицина, 1989.— 398 с.
5. Фармацевтичний аналіз / П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонova та ін.— Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001.— 240 с.
6. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм / Н. П. Максютинa, Ф. Е. Каган и др. — Киев: Здоров'я, 1976.— 248 с.
7. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм / Л. А. Кириченко и др.— Киев: Здоров'я., 1984.— 224 с
8. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия.— М.: Медицина, 1986.— 768 с.
9. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия.: В 2 ч.— Ч. 1: Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов.— М.: Высш. шк., 1993.— 432 с.
10. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия: В 2 ч.— Ч. 1: Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов.— Пятигорск, 1996.— 608 с.
11. *Брутко Л. И., Гриценко С. В.* Руководство по количественному анализу лекарственных препаратов.— М.: Медицина, 1978.— 256 с.
12. *Кирхнер Ю.* Тонкослойная хроматография: В 2 т.: Пер. с англ.— М.: Мир, 1981; Т. 1.— 616 с.; Т. 2.— 523 с.
13. *Кулешова М. И., Гусева Л. Н. Сивицкая О. К.* Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках.— М.: Медицина, 1989.— 288 с.
14. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. В. Г. Беликова.— М.: Высш. шк., 1989.— 375 с.
15. *Мазор Л.* Методы органического анализа: Пер. с англ.— М.: Мир, 1986.— 584 с.
16. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: Пособ. для врачей: В 2 т.— 13-е изд.— Харьков: Торсинг, 1997.— Т. 1.— 560 с.; Т. 2.— 592 с.

17. *Мелентьева Г. А.* Фармацевтическая химия: В 2 т.— М.: Медицина, 1976.— Т. 1.— 780 с.; Т. 2.— 827 с.
18. Методы анализа лекарств / Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко и др.— Киев: Здоров'я, 1984.— 224 с.
19. Методы идентификации фармацевтических препаратов / Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган и др.— Киев: Здоров'я, 1978.— 240 с.
20. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой.— К.: Морион, 1999.— 896 с.
21. *Погодина Л. И.* Анализ многокомпонентных лекарственных форм.— Минск: Высшейш. шк., 1985.— 240 с
22. *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ: Пер. с нем. — Л.: Химия, 1981.— 624 с.
23. *Рубцов М. В., Байчиков А. Г.* Синтетические химико-фармацевтические препараты.— М.: Медицина, 1971.— 328 с.
24. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А. П. Арзамасцева.— М.: Медицина, 1987.— 303 с.
25. Справочник провизора-аналитика / Под ред. Д. С. Волоха и Н. П. Максютин.— Киев: Здоров'я, 1989.— 200 с.
26. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / Под ред. В. П. Георгиевского и Ф. А. Конева. — Харьков: ООО «Рирег», 1996.— 777 с.
27. *Туркевич М.* Фармацевтична хімія.— Київ: Вища шк., 1973.— 495 с.
28. British Pharmacopoeia, 1999.— CD-ROM.— Vol. 3.0.
29. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 1998. Council of Europe Strasbourg.

<i>Передмова</i> .....	3
<b>Частина перша</b>	
<b>Загальна фармацевтична хімія</b> .....	5
Предмет і зміст фармацевтичної хімії .....	5
Державна фармакопея України .....	5
Випробування на чистоту та допустимі межі вмісту домішок .....	15
Джерела та причини появи домішок у лікарських засобах .....	16
Загальні зауваження, яких необхідно дотримуватися при визначенні домішок .....	18
Випробування на хлориди .....	18
Випробування на сульфати .....	19
Випробування на солі амонію .....	19
Випробування на солі кальцію .....	20
Випробування на солі феруму .....	20
Випробування на солі цинку .....	21
Випробування на солі важких металів .....	21
Випробування на арсен .....	22
Визначення забарвлення рідин .....	23
Вихідні розчини .....	24
Основні розчини .....	24
Еталонні розчини .....	24
Визначення прозорості та ступеня мутності рідин .....	25
Визначення летких речовин і води .....	26
Визначення рН .....	27
Визначення температури плавлення .....	28
Визначення температури затвердіння .....	29
Визначення температури кипіння .....	29
Визначення густини .....	29
Визначення показника заломлення (рефрактометрія) .....	30
Визначення питомого обертання (поляриметрія) .....	31
Якісний елементний аналіз речовин органічної природи .....	32
Визначення карбону та гідрогену .....	32
Відкриття кисню .....	32
Визначення нітрогену .....	33
Відкриття сульфуру .....	33
Визначення галогенів .....	33
Визначення функціональних груп .....	34
Спиртовий гідроксил .....	34
Фенольний гідроксил .....	34

Альдегідна група .....	35
Карбоксильна група .....	36
Складноефірна група .....	37
Амідна група .....	37
Первинна ароматична аміногрупа .....	37
<i>Частина друга</i>	
<b>Лікарські речовини неорганічної природи .....</b>	<b>39</b>
Лікарські речовини — похідні елементів	
<b>VI та VII груп Періодичної системи .....</b>	<b>39</b>
Лікарські засоби сполук галогенів з воднем .....	39
Кислота хлороводнева .....	39
Кислота хлороводнева розбавлена .....	39
Лікарські засоби солей гіпохлоритної та хлороводневої кислот .....	41
Хлорне (білильне) вапно .....	41
Галогеніди лужних металів .....	42
Натрію хлорид .....	42
Калію хлорид .....	42
Натрію бромід .....	44
Калію бромід .....	44
Натрію йодид .....	45
Калію йодид .....	45
Лікарські засоби йоду .....	46
Йод .....	46
Розчин йоду спиртовий 5 %-вий .....	47
Розчин йоду спиртовий 10 %-вий .....	48
Йодинол .....	49
Лікарські засоби мангану .....	49
Калію перманганат .....	49
Лікарські засоби водню пероксиду і його похідних .....	50
Розчин перекису водню .....	50
Гідроперит .....	52
Магнію пероксид .....	53
Лікарські засоби, які містять сульфур .....	53
Натрію тіосульфат .....	53
Натрію сульфат .....	54
Сірка осаджена .....	54
Лікарські речовини — похідні елементів	
<b>III, IV та V груп Періодичної системи .....</b>	<b>55</b>
Лікарські речовини, які містять азот .....	55
Азоту закис .....	56
Натрію нітрит .....	56
Амоніак водний концентрований .....	57
Розчин амоніаку 10 %-вий .....	57
Лікарські засоби, які містять арсен і бісмут .....	58
Арсенистий ангідрид .....	58
Бісмуту нітрат основний .....	59
Лікарські речовини, які містять карбон .....	61
Вугілля активоване .....	61
Натрію гідрокарбонат .....	61
Лікарські речовини, які містять бор .....	62
Кислота борна .....	62
Натрію тетраборат (бура) .....	64
Лікарські засоби алюмінію .....	65
Алюмінію гідроксид .....	65

Лікарські речовини — похідні елементів	
II групи Періодичної системи .....	66
Лікарські речовини, які містять магній .....	66
Магнію оксид .....	66
Магнію сульфат .....	68
Магнію карбонат основний .....	69
Лікарські речовини, які містять кальцій .....	70
Кальцію хлорид .....	70
Лікарські речовини, які містять барій .....	71
Барію сульфат .....	72
Лікарські речовини, які містять цинк .....	73
Цинку оксид .....	73
Цинку сульфат .....	74
Лікарські речовини, які містять ртуть .....	75
Ртуті дихлорид (сулема) .....	75
Ртуті оксид жовтий .....	77
Ртуті оксицианід .....	78
Лікарські речовини — похідні елементів	
I та VIII груп Періодичної системи .....	79
Лікарські засоби купрум й аргентуму .....	79
Купрум сульфат .....	79
Аргентуму нітрат .....	81
Колоїдні лікарські засоби срібла .....	82
Коларгол .....	82
Протаргол .....	83
Лікарські засоби феруму .....	83
Феруму сульфат .....	83
Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами .....	84
Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів .....	84
Радіофармацевтичні лікарські засоби .....	85
Розчин натрію фосфату, міченого фосфором-32, для ін'єкцій .....	85
Розчин натрію <i>o</i> -йодгіпурату, міченого йодом-131, для ін'єкцій .....	86
<i>Частина третя</i>	
<b>Лікарські речовини органічної природи .....</b>	<b>87</b>
Класифікація лікарських речовин органічної природи .....	87
<b>Аліфатичні та аліциклічні сполуки .....</b>	<b>87</b>
Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів і спиртів аліфатичного ряду .....	87
Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів аліфатичного ряду .....	87
Хлороформ .....	88
Йодоформ .....	89
Етилхлорид .....	90
Фторотан .....	91
Лікарські речовини з групи спиртів аліфатичного ряду .....	92
Спирт етиловий .....	92
Гліцерин .....	95

Лікарські речовини — похідні альдегідів і карбонових кислот аліфатичного ряду .....	96
Лікарські речовини — похідні альдегідів аліфатичного ряду .....	96
Розчин формальдегіду 40 %-вий .....	96
Гексаметилентетрамін .....	99
Хлоралгідрат .....	101
Лікарські речовини — похідні карбонових кислот аліфатичного ряду .....	102
Калію ацетат .....	102
Кальцію лактат .....	104
Кальцію глюконат .....	105
Натрію цитрат для ін'єкцій .....	106
Натрію гідроксид .....	108
<b>Лікарські речовини — похідні амінокислот аліфатичного ряду .....</b>	<b>108</b>
Кислота глутамінова .....	112
Метіонін .....	114
Аміналон .....	116
Цистеїн .....	118
Лікарські засоби — похідні поліамінополікарбонових кислот .....	119
Розчин тетрацилін-кальцію 10 %-вий для ін'єкцій .....	119
<b>Лікарські речовини — похідні простих і складних ефірів .....</b>	<b>119</b>
Лікарські речовини — похідні простих аліфатичних і арилаліфатичних ефірів .....	119
Ефір медичний .....	120
Димедрол .....	122
Лікарські речовини — похідні складних ефірів неорганічних кислот .....	124
Розчин нітрогліцерину 1 %-вий .....	124
Ериніт .....	126
Кальцію гліцерофосфат .....	127
Фітин .....	128
Мієлосан .....	129
Лікарські речовини — похідні складних ефірів арилаліфатичних кислот .....	130
Апрофен .....	130
Спазмолітин .....	131
<b>Лікарські речовини — амідовані похідні вугільної кислоти і похідні біс-(β-хлоретил)-аміну .....</b>	<b>132</b>
Лікарські речовини — амідовані похідні вугільної кислоти .....	132
Мепротан .....	134
Бромізовал .....	136
Лікарські речовини — похідні біс-(β-хлоретил)-аміну .....	138
Новембіхін .....	140
Циклофосфан .....	142
Сарколізин .....	143
Хлорбутин .....	145
<b>Лікарські речовини — похідні аліциклічних сполук (циклоалканів) і терпеноїдів .....</b>	<b>146</b>
Лікарські речовини — похідні циклоалканів .....	147
Циклопропан .....	147
Мідантан .....	148
Ремантадин .....	149
Глудантан .....	150

Лікарські речовини — похідні терпеноїдів .....	150
Лікарські засоби моноциклічних терпеноїдів .....	150
Ментол .....	151
Валідол .....	154
Терпінгідрат .....	155
Лікарські засоби біциклічних терпеноїдів .....	156
Камфора .....	156
Бромкамфора .....	159
Кислота сульфокамфорна .....	160
<b>Ароматичні сполуки .....</b>	<b>162</b>
Лікарські речовини — похідні фенолів .....	162
Фенол .....	162
Тимол .....	165
Резорцин .....	166
Фенолфталеїн .....	168
Ксероформ .....	170
Оксолін .....	171
Лікарські речовини — похідні ароматичних амінів .....	171
Парацетамол .....	172
Фенацетин .....	174
Ксикаїн .....	176
Тримекаїн .....	177
Лікарські речовини — похідні ароматичних кислот .....	179
Лікарські речовини — похідні бензойної кислоти .....	179
Кислота бензойна .....	179
Натрію бензоат .....	180
Лікарські речовини — похідні саліцилової кислоти .....	181
Кислота саліцилова .....	182
Натрію саліцилат .....	184
Кислота ацетилсаліцилова .....	185
Фенілсаліцилат .....	188
Саліциламід .....	190
Оксафенамід .....	191
Дерматол .....	193
Лікарські речовини — похідні ароматичних амінокислот .....	194
Лікарські речовини — похідні <i>n</i> -амінобензойної кислоти .....	194
Анестезин .....	195
Новокаїн .....	198
Новокаїнамід .....	201
Дикаїн .....	202
Лікарські речовини — похідні <i>n</i> -аміносаліцилової кислоти .....	204
Натрію <i>n</i> -аміносаліцилат .....	205
Бепаск .....	207
Лікарські речовини — похідні <i>o</i> -амінобензойної (антранілової) кислоти .....	208
Кислота мефенамінова .....	208
Мефенаміну натрієва сіль .....	208
Похідні фенолоцтової кислоти .....	209
Диклофенак-натрій .....	209

Амідовані похідні сульфокислот ароматичного ряду .....	210
Лікарські засоби хлорпохідних амідів бензолсульфокислоти .....	210
Хлорамін Б .....	210
Пантоцид .....	212
Лікарські засоби — похідні алкілуреїдів сульфокислот .....	213
Бутамід .....	214
Хлорпропамід .....	216
Букарбан .....	217
Глібенкламід .....	218
Предіан .....	218
<b>Лікарські речовини — похідні амідів сульфанілової кислоти</b> <b>(сульфаніламідні лікарські засоби) .....</b>	<b>218</b>
Стрептоцид .....	224
Стрептоцид розчинний .....	225
Сульфацил-натрій .....	226
Сульгін .....	226
Уросульфан .....	227
Норсульфазол .....	228
Норсульфазол-натрій .....	228
Етазол .....	229
Етазол-натрій .....	229
Сульфадимезин .....	230
Фталазол .....	230
Сульфадиметоксин .....	232
Сульфален .....	232
Сульфазин .....	233
Сульфапіридазин .....	234
Сульфапіридазин-натрій .....	234
Фтазин .....	234
Салазопіридазин .....	235
Салазодиметоксин .....	235
Бактрим .....	235
Сульфаметоксазол .....	236
Триметоприм .....	236
<b>Гетероциклічні сполуки .....</b>	<b>237</b>
<b>Лікарські речовини — похідні п'ятичленних гетероциклів .....</b>	<b>237</b>
Лікарські речовини — похідні фурану .....	237
Фурацилін .....	238
Фурадонін .....	241
Фуразолідон .....	241
Фуросемід .....	242
Лікарські речовини — похідні піролу .....	242
Пірацетам .....	242
Полівінілпіролідон .....	243
Лікарські речовини — похідні піразолу .....	244
Антипірин .....	245
Анальгін .....	247
Бутадіон .....	249
Лікарські речовини — похідні імідазолу .....	251
Мерказоліл .....	251
Метронідазол .....	252
Лікарські речовини — похідні імідазоліну .....	253
Клофелін .....	254

Лікарські речовини — похідні шестичленних гетероциклів .....	254
Лікарські речовини — похідні піридину .....	254
Діетиламід нікотинової кислоти .....	254
Кордіамін .....	257
Нікодин .....	258
Ізоніазид .....	259
Фтивазид .....	260
Лікарські речовини — похідні піперидину .....	262
Промедол .....	263
Лікарські речовини — похідні хінуклідину .....	263
Ацеклідін .....	264
Оксилідін .....	264
Фенкарол .....	265
Лікарські речовини — похідні піримідину .....	266
Лікарські речовини — похідні барбітурової кислоти .....	266
Лікарські речовини групи барбітуратів .....	267
Лікарські речовини — похідні гексагідропіримідиндіону .....	274
Гексамідін .....	274
Лікарські речовини — похідні урацилу .....	275
Метилурацил .....	275
Калію оротат .....	276
Фторафур .....	276
Лікарські речовини — похідні конденсованих гетероциклів .....	278
Лікарські речовини — похідні бензопірану .....	278
Неодикумарин .....	278
Лікарські речовини — похідні бензімідазолу .....	280
Дибазол .....	280
Лікарські речовини — похідні індолу .....	282
Індометацин .....	282
Лікарські речовини — похідні хіноліну .....	283
Нітроксолін .....	283
Хінгамін .....	285
Хіноцид .....	287
Фторхінолони .....	287
Офлоксацин .....	288
Норфлоксацин .....	288
Ципрофлоксацин .....	288
Ломефлоксацин .....	289
Лікарські речовини — похідні акридину .....	289
Етакридину лактат .....	289
Лікарські речовини — похідні феногіазину .....	292
Лікарські речовини — похідні бензодіазепіну .....	295
Хлосепід .....	296
Сибазон .....	296
Нозепам .....	296
Нітразепам .....	297
Феназепам .....	297
Лікарські речовини — нуклеозиди пурину .....	299
Кислота аденозинтрифосфорна (АТФ) .....	299
Рибоксин .....	300

<b>Біологічно активні сполуки природного походження та їх синтетичні аналоги</b> .....	302
Лікарські речовини з групи алкалоїдів .....	302
Алкалоїди — похідні хінолізину і хінолізидину .....	305
Цитизин .....	306
Пахікарпіну гідройодид .....	306
Лікарські речовини — похідні тропану .....	307
<i>Алкалоїди — похідні тропіну</i> .....	308
Атропіну сульфат .....	308
Скополаміну гідробромід .....	310
<i>Синтетичні аналоги атропіну</i> .....	311
Гоматропіну гідробромід .....	311
Тропацин .....	312
<i>Тропанові алкалоїди групи екгоніну</i> .....	313
Кокаїну гідрохлорид .....	313
Алкалоїди — похідні піролізидину .....	314
Платифіліну гідротартрат .....	315
Алкалоїди — похідні хіноліну .....	315
Хініну сульфат .....	316
Хініну гідрохлорид .....	316
Хініну дигідрохлорид .....	316
Алкалоїди — похідні бензилзохіноліну .....	318
Папаверину гідрохлорид .....	319
Дротаверину гідрохлорид .....	320
Алкалоїди — похідні морфіану .....	320
Морфіну гідрохлорид .....	321
Кодеїн .....	323
Кодеїну фосфат .....	323
Етилморфіну гідрохлорид .....	324
Лікарські засоби — похідні апорфіну .....	325
Апоморфіну гідрохлорид .....	325
Глауцину гідрохлорид .....	326
Алкалоїди — похідні пурину .....	327
Кофеїн .....	327
Теофілін .....	327
Теобромін .....	328
Кофеїн-бензоат натрію .....	331
Еуфілін .....	332
Дипрофілін .....	334
Ксантинолу нікотинат .....	334
Алкалоїди — похідні індолу .....	334
Фізостигміну саліцилат .....	334
Прозерин .....	335
Алкалоїди — похідні імідазолу .....	335
Пілокарпіну гідрохлорид .....	335
Алкалоїди, що містять екзоциклічний азот .....	336
Ефедрину гідрохлорид .....	337
Лікарські речовини з групи вуглеводів і глікозидів .....	338
Лікарські речовини з групи вуглеводів .....	338
Глюкоза .....	338
Сахароза .....	342
Цукор молочний, лактоза .....	343
Лікарські речовини з групи глікозидів .....	345
Дубильні речовини, або таніни .....	348
Танін .....	349

Лікарські речовини з групи вітамінів .....	350
Вітаміни аліфатичного ряду .....	351
Аскорбінова кислота .....	351
Кальцію пангамат .....	354
Кальцію пантотенат .....	356
Вітаміни аліциклічного ряду .....	358
Ретинолу ацетат .....	359
Ергокальциферол .....	359
Вітаміни ароматичного ряду .....	360
Вікасол .....	360
Вітаміни гетероциклічного ряду .....	362
<i>Похідні хроману</i> .....	362
Токоферолу ацетат .....	363
Рутин .....	365
<i>Похідні піридину</i> .....	366
Кислота нікотинова .....	367
Нікотинамід .....	368
Піридоксину гідрохлорид .....	369
<i>Похідні піримідину і тіазолу</i> .....	372
Тіаміну бромід .....	372
Тіаміну хлорид .....	375
Кокарбоксилаза .....	376
<i>Похідні ізоалоксазину</i> .....	376
Рибофлавін .....	376
<i>Похідні птерину</i> .....	378
Кислота фолієва .....	378
<i>Похідні корину</i> .....	380
Ціанокобаламін .....	381
Лікарські речовини з групи гормонів та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги .....	382
Гормони щитовидної залози .....	382
Тиреоїдин .....	383
Гормони мозкового шару надниркових залоз та їх синтетичні аналоги .....	384
Адреналіну гідротартрат .....	384
Норадреналіну гідротартрат .....	385
Мезатон .....	385
Стероїдні гормони та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги .....	388
<i>Кортикостероїди та їх синтетичні аналоги</i> .....	391
Дезоксикортикостерону ацетат .....	393
Кортизону ацетат .....	394
Гідрокортизону ацетат .....	394
Преднізолон .....	395
Дексаметазон .....	395
Тріамцинолон .....	396
Флюоцинолону ацетонід .....	396
Флюметазону півалат .....	397
<i>Гестагенні гормони</i> .....	397
Прогестерон .....	397
Прегнін .....	398
<i>Андрогенні гормони і напівсинтетичні анаболічні речовини</i> .....	399
Тестостерону пропіонат .....	400
Метилтестостерон .....	400
Метандростенолон .....	401
Метиландростендіол .....	402
Феноболін .....	402

<i>Естрогенні гормони та їх аналоги</i> .....	403
Естрадіолу дипропіонат .....	404
Етинілестрадіол .....	404
<i>Синтетичні сполуки естрогенної дії</i> .....	405
Синестрол .....	406
Діетилстильбестрол .....	406
Простагландини .....	408
<b>Лікарські речовини групи антибіотиків</b>	
<b>та їх напівсинтетичних аналогів</b> .....	409
Антибіотики аліциклічної будови	
і їх напівсинтетичні аналоги (тетрацикліни) .....	412
<i>Природні тетрацикліни</i> .....	412
Тетрациклін .....	412
<i>Напівсинтетичні тетрацикліни</i> .....	413
Доксицикліну гідрохлорид .....	413
Метацикліну гідрохлорид .....	413
Антибіотики ароматичного ряду .....	416
Левоміцетин .....	416
Левоміцетину стеарат .....	416
Левоміцетину сукцинат розчинний .....	416
Антибіотики гетероциклічної структури .....	422
<i>Пеніциліни</i> .....	422
Природні пеніциліни .....	423
Напівсинтетичні пеніциліни .....	424
<i>Цефалоспорини</i> .....	428
Похідні 7-АДЦК .....	429
Похідні 7-АЦК .....	429
<i>Інші антибіотики гетероциклічної структури</i> .....	430
Антибіотики-глікозиди .....	431
<i>Стрептоміцини</i> .....	431
Стрептоміцину сульфат .....	431
<i>Антибіотики-аміноглікозиди</i> .....	432
<i>Антибіотики-макроліди</i> .....	433
<i>Антибіотики-анзаміцини</i> .....	434
<i>Поленові антибіотики</i> .....	434
<i>Антибіотики-поліпептиди</i> .....	435
<i>Противухлинні антибіотики</i> .....	435
<i>Література</i> .....	436

Навчальне видання

**БЕЗУГЛИЙ** Петро Овксентійович  
**УКРАЇНЕЦЬ** Ігор Васильович  
**ТАРАН** Світлана Георгіївна  
**ЛЕОНОВА** Світлана Георгіївна  
**ГРУДЬКО** Володимир Олексійович  
**ГЕОРГІЯНЦ** Вікторія Акопівна  
**ГАРНА** Наталія Василівна  
**АЛЕКСЄЄВА** Тетяна Вікторівна

**ЄРЬОМІНА** Зінаїда Григорівна  
**БЕВЗ** Наталія Юріївна  
**БОНДАРЧУК** Іван Іванович  
**АЛЕКСЄЄВА** Любов Михайлівна  
**ГОРОХОВА** Ольга Вікторівна  
**ІСАЄВ** Сергій Григорович  
**ДРУГОВІНА** Валентина Василівна  
**МИЛЬНИКОВА** Алла Петрівна

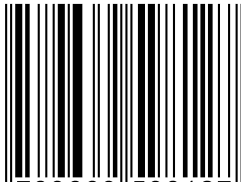
## ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

Навчальний посібник для студентів вищих фармацевтичних  
навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних  
навчальних закладів III–IV рівнів акредитації

За загальною редакцією  
професора П. О. БЕЗУГЛОГО

Відповідальний за випуск *Д. Ю. Рубашкін*  
Редактор *З. Г. Рикова*  
Художній редактор *О. О. Воробієнко*  
Технічний редактор *Т. П. Короленко*  
Коректор *З. І. Іванова*

ISBN 966-95981-2-5



9 789669 598127 >

Підписано до друку 15.12.2001. Формат 60×90/16. Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк офсетний.  
Умов.-друк. арк. 28,0. Умов. фарбовідб. 28,12. Обл.-вид. арк. 30,25. Тираж 4000 пр. Замовлення № 674.

Національна фармацевтична академія України. 61002, Харків, вул. Пушкінська, 53.  
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки». 61145, Харків, вул. Космічна, 26.  
Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.

Редакційно-видавничу та додрукарську підготовку виконано  
Харківським державним редакційно-видавничим підприємством «Оригінал».  
61022, Харків, Держпром, 6-й під'їзд, 6-й поверх.

Віддруковано з готових позитивів у друкарні ТОВ «Золоті сторінки».  
61145, Харків, вул. Космічна, 26.