

ПРЕДИСЛОВИЕ

Целью создания настоящего учебного пособия является стремление найти новые формы изложения курса фармацевтической химии для дальнейшего улучшения самостоятельной творческой работы студентов и облегчения усвоения программного материала.

Учебное пособие составлено в строгом соответствии с действующей программой по фармацевтической химии для студентов фармацевтических институтов (факультетов) и Государственной фармакопеей X издания. При составлении пособия мы использовали многолетний опыт чтения лекций и проведения лабораторных занятий по курсу фармацевтической химии на соответствующей кафедре Пятигорского фармацевтического института.

Данное пособие отличается от имеющихся по фармацевтической химии учебников П. Л. Сенова, Г. А. Мелентьевой, Н. М. Туркевича, А. М. Халецкого и др. формой и структурой изложения материала и использованием элементов программированного обучения.

В учебном пособии предпринята попытка обобщения данных о свойствах, способах получения, анализе, хранении и применении групп препаратов, относящихся к одному классу химических соединений. Сведения о химической структуре и свойствах препаратов объединены в таблицы. В тексте отражены не только общие, но и индивидуальные особенности структуры, свойств, способов получения и испытания препаратов каждой группы. Такая система сравнения имеет важное значение для лучшего усвоения изучаемого материала и последующего практического применения полученных знаний. Принятая нами форма изложения материала позволила в значительной степени сократить повторения и объем информации, необходимой для усвоения, что будет способствовать развитию творческого мышления студентов. Освоив вопросы теории и способы того или иного метода анализа какого-либо препарата, студент сможет применить полученные знания к другим препаратам, относящимся к данному классу соединений.

Учебное пособие состоит из введения и специальной части, которая включает 3 раздела и 75 глав. Число глав соответствует количеству химических групп препаратов. Каждая глава в свою очередь разбита на «блоки», содержащие небольшой объем логически связанного материала. «Блоки» пронумерованы двумя цифрами, первая из которых — номер главы, вторая — номер блока.

В конце каждой главы имеется текст-задание, также разделенный на блоки, причем нумерация блоков в тексте и в тексте-задании одна и та же. Единая нумерация позволяет легко ориентироваться в расположении материала в тексте и тексте-задании.

Тексты-задания могут быть использованы для самостоятельной работы в режиме самообучения. В этом случае необходимо после внимательного ознакомления с текстом (не более чем одной главы) обратиться к тексту-заданию и повторить проработанный материал. При этом на отдельном листе бумаги нужно кратко записывать сведения,

помеченные в тексте-задании многоточием. Необходимо писать полностью формулы и уравнения реакций (перед ними в тексте-задании стоит двоеточие), а также латинские названия препаратов (место их написания в тексте-задании заключено в скобки с многоточием). Эту работу следует выполнять последовательно по блокам, а затем для проверки правильности сопоставлять записанные данные с приведенными в тексте. В зависимости от степени усвоения возвращаться к тексту можно после повторения материала, изложенного в одном блоке, нескольких блоках или в целой главе.

Для сокращения объема в тексте пособия не дублируется материал изложенный ранее (формулы, уравнения реакций и т. д.). На него дается ссылка. Мы стремились также не дублировать методы и способы испытаний, описанные в ГФ X. При работе в режиме самообучения необходимо пользоваться ГФ X в соответствии с приведенными в тексте ссылками.

Преимуществом принятого в данном учебном пособии варианта программированного обучения является отсутствие неправильных или неполных ответов, которые часто путают студента. Кроме того, пользование тестами-заданиями учит логическому усвоению проработанного материала.

Опыт создания учебных пособий с элементами программированного обучения практически отсутствует в области высшего фармацевтического образования. Это возлагает на первых составителей большую ответственность. Мы сознаем, что несмотря на большой труд, затраченный на подготовку учебного пособия, у него могут быть недостатки. Поэтому автор будет признателен всем, кто пришлет критические замечания, советы, предложения, пожелания.

Мы приносим глубокую благодарность своим коллегам по кафедре доценту В. Е. Годяцкому, доценту Е. Н. Вергейчику за просмотр рукописи и высказанные при этом замечания.

За большую помощь в техническом оформлении рукописи выражаем глубокую признательность сотрудникам кафедры фармацевтической химии Пятигорского фармацевтического института В. В. Кочанову и Л. Е. Назаровой.

ВВЕДЕНИЕ

Предмет и содержание фармацевтической химии и ее связь с другими науками

Фармацевтическая химия — наука, изучающая способы получения, физические и химические свойства, методы контроля качества лекарственных веществ, влияние отдельных особенностей строения молекул лекарственных веществ на характер действия их на организм, изменения, происходящие при их хранении.

Для решения задач, стоящих перед фармацевтической химией, будущий провизор должен иметь глубокие знания в области физики, общетеоретических химических и медико-биологических дисциплин. Необходимы также прочные знания в области философии, ибо фармацевтическая химия, как и другие химические науки, занимается изучением химической формы движения материи.

Методами исследования являются анализ и синтез. Это два диалектически тесно связанных между собой процесса, взаимно дополняющие друг друга.

Анализ и синтез являются мощными средствами познания сущности явлений, происходящих в природе.

Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических и химических методов исследования, а также физико-химических методов, которые в последнее время находят все более широкое применение.

Изучение фармацевтической химии дает будущему провизору специализированные знания, которые необходимы на всех участках работы.

Фармацевтическая химия, как и любая другая наука, развивается в соответствии с законами материалистической диалектики. Диалектический материализм указывает единственно верный путь познания во всех отраслях знаний.

Становление фармацевтической химии следует рассматривать как единый диалектический процесс, происходящий в тесной взаимосвязи, взаимообусловленности со всеми фармацевтическими, а также химическими, медико-биологическими и другими науками.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди специальных фармацевтических дисциплин: фармакогнозии, фармакологии, технологии, токсикологии, организации фармацевтического дела и является своеобразным связующим звеном между ними.

Являясь прикладной наукой, фармацевтическая химия базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная химия. Общие законы она применяет к изучению лекарственных веществ, что тесно связывает ее с медицинскими науками.

Развитие фармацевтической химии невозможно также без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика. Без знания этих законов невозможно познание физических методов исследования лекарственных веществ и различных способов расчета, применяемых в фармацевтическом анализе. Дальнейшее развитие фарма-

цветического анализа связано с более широким внедрением математических методов планирования эксперимента — моделированием оптимальных условий анализа.

Значение решений съездов КПСС, Постановлений ЦК КПСС и Советского правительства для развития фармацевтической науки и промышленности

Коммунистическая партия и Советское правительство всегда уделяли и уделяют большое внимание развитию химической науки и промышленности. Еще на заре существования Советского государства В. И. Ленин придавал огромное значение научным открытиям в области химии, внимательно следил за созданием первых химических предприятий, подготовкой научных кадров.

За последние десятилетия роль химии в народном хозяйстве особенно возросла. Это нашло свое отражение в решениях XXII, XXIII, XXIV и XXV съездов КПСС, в решениях майского (1958 г.) и декабрьского (1963 г.) Пленумов ЦК КПСС. Развитие химической науки и основной химической промышленности в нашей стране явилось базой для становления фармацевтической химии и расширения производства медикаментов.

Задачи, стоящие перед советским здравоохранением, освещены в Программе КПСС, принятой на XXII съезде КПСС. В программе КПСС указано, что медицинская наука должна сосредоточить усилия на открытии средств профилактики и лечения злокачественных новообразований, вирусных, сердечно-сосудистых и других опасных для жизни людей заболеваний. Эти задачи имеют непосредственное отношение к фармации, в том числе к фармацевтической химии.

Конкретные задачи, стоящие перед здравоохранением нашей страны, определены принятым седьмой сессией (седьмого созыва) Верховного Совета СССР «Законом о здравоохранении» (декабрь 1969 г.). В разделе восьмом «Закона» определен порядок оказания гражданам СССР лекарственной помощи и обеспечения контроля за производством лекарственных средств.

Вопросы развития здравоохранения отражены в материалах XXV съезда КПСС. С огромной силой прозвучали на весь мир в Отчетном докладе XXV съезду КПСС слова Генерального секретаря ЦК КПСС Л. И. Брежнева: «Среди социальных задач нет более важной, чем забота о здоровье советских людей».

Состояние здравоохранения во многом зависит от плодотворной работы всех отраслей медицинской и фармацевтической науки и практики, дальнейшего развития материальной базы, более полного обеспечения населения и лечебных учреждений новыми высокоэффективными лекарственными средствами. Создание и дальнейшее повышение качества лекарственных средств — конкретная задача на десятую и последующие пятилетки для специалистов, работающих в области фармацевтической химии.

В десятой пятилетке решениями XXV съезда КПСС намечено увеличить объем производства лекарственных препаратов и медицинских изделий на 44—46%, создать и освоить производство свыше 200 новых, высокоэффективных лекарственных препаратов. Не менее чем на 50% возрастет выпуск готовых лекарственных средств.

На внеочередной VII сессии Верховного Совета СССР (октябрь 1977 г.) принята новая Конституция СССР. Статья 42-я Конституции гласит: «Граждане СССР имеют право на охрану здоровья». Это право прежде всего обеспечивается бесплатной квалифицированной медицинской помощью и целым рядом других лечебно-профилактических и са-

нитарно-гигиенических мероприятий. Ни одна капиталистическая страна не предоставляет своим гражданам таких прав.

Одним из проявлений величайшей заботы Коммунистической партии и Советского правительства о здоровье советских людей является принятое в 1977 г. Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения». Это Постановление — реальное воплощение положений, изложенных в Конституции СССР. Оно представляет собой комплексную программу мер по дальнейшему улучшению охраны народного здоровья — основного богатства страны.

Основные проблемы современной фармацевтической химии

Усилия ученых в области фармацевтической химии направлены на решение главным образом двух проблем: создание новых лекарственных средств и разработку способов фармацевтического анализа.

Проблема создания новых эффективных лекарственных препаратов, обладающих максимальным терапевтическим эффектом и минимальной токсичностью, решается различными способами. Один из них основан на изучении химической структуры биологически активных природных соединений и получении лекарственных препаратов — аналогов по фармакологической активности. Поиск новых лекарственных препаратов осуществляют также проверкой фармакологической активности новых веществ, полученных синтетическим путем. Большое значение придается созданию лекарственных препаратов на основе изучения метаболизма — превращения веществ (введенных в организм) в процессе их обмена, осуществляемом под влиянием различных ферментных и химических взаимодействий.

Для решения проблемы разработки новых и совершенствования существующих способов фармацевтического анализа исследователи широко используют как классические химические, так и современные физико-химические методы.

Последние три десятилетия связаны с возникновением и бурным развитием биофармации — науки, изучающей действие лекарств в организме, происходящее в зависимости от физических, химических, биологических и других свойств вводимых ингредиентов, а также от формы введения лекарственного вещества. Создание этого направления в нашей стране советскими учеными А. И. Тенцовой, П. Л. Сеновым, И. С. Ажгихиным и др. было подготовлено всем предшествующим ходом развития фармации, медицины, химии и биологии, на стыке которых возникла биофармация. Значительно расширяется область применения фармацевтического анализа при проведении биофармацевтических исследований.

Государственная фармакопея СССР и другая (временная) документация, регламентирующая качество лекарственных веществ

Основным сборником обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных веществ, является Государственная фармакопея СССР (ГФ). Требования, содержащиеся в ГФ, имеют законодательный характер для учреждений и предприятий СССР, изготавливающих лекарственные вещества и контролирующих их качество. Государственная фармакопея СССР отражает современные достижения науки в области фармации, медицины, химии и других смежных наук. ГФ периодически переиздается.

Выпуск фармакопей в нашей стране осуществляет Фармакопейный комитет Министерства здравоохранения СССР, который привлекает к

этой работе различные учреждения, работающие в области синтеза, производства и контроля лекарственных веществ.

Принципиальным отличием изданных в последние годы ГФ IX (1961 г) и ГФ X (1968 г) является переход на новую международную терминологию лекарственных препаратов, а также существенное обновление как номенклатуры, так и способов контроля качества лекарств.

Государственная фармакопея СССР X издания включает четыре раздела: «Вводная часть», «Препараты» (частные и групповые статьи), «Общие методы физико-химического, химического и биологического исследования», «Приложения».

Во «Вводной части» изложены общие принципы построения и порядок пользования ГФ X, указаны составители, изменения, отличающие ГФ X от ГФ IX, список А и список Б лекарственных веществ.

Раздел «Препараты» — основная часть ГФ X. В 707 статьях изложены требования, предъявляемые к качеству лекарственных средств (нормы качества). Заголовки каждой статьи этого раздела содержат латинское название (крупным шрифтом), русское название (точный перевод латинского), латинские и русские синонимы, употребляемые в СССР, международные непатентованные названия, принятые ВОЗ и включенные в Международную фармакопею (если они не совпадают с латинским названием, принятым ГФ X).

Каждый лекарственный препарат в соответствии с требованиями фармакопеи подвергается проверке по физическим свойствам, испытанию подлинности (химические свойства), испытанию доброкачественности (отсутствию примесей) и определению количественного содержания препарата. В ГФ X детализирована структура статей, отражающих эту последовательность контроля. Раздел «Свойства» заменен двумя разделами «Описание» и «Растворимость». Описание реакций подлинности для 25 ионов и функциональных групп сведено в одну общую статью, а в частных статьях на нее даны ссылки. Каждое испытание на чистоту выделено в самостоятельную рубрику.

В большинстве статей ГФ X имеется рубрика с указанием фармакологического действия препарата. Приводятся сведения о высших дозах препаратов при различных способах введения.

В разделе ГФ X «Общие методы физико-химического, химического и биологического исследования» приведено краткое описание указанных методов, изложены сведения о реактивах, титрованных растворах и индикаторах.

В этот раздел впервые включена специальная статья «Стандартные образцы» и перечень 14 фармакопейных препаратов, для анализа которых необходимо использование этих образцов. Сравнительная оценка испытуемых препаратов по отношению к стандартному образцу позволяет в значительной степени повысить объективность и точность анализа.

Раздел ГФ X «Приложения» содержит справочные таблицы масс атомов, плотностей, констант растворителей, кислот, оснований и других качественных показателей лекарственных препаратов. Сюда же включены таблицы высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных препаратов для взрослых, детей, а также для животных.

Основные положения, регламентирующие фармацевтический анализ в СССР

В соответствии с «Основами законодательства Союза ССР и союзных республик о здравоохранении» в нашей стране создана Государственная система по контролю за качеством лекарственных средств, возглавляемая Министерством здравоохранения СССР.

Для осуществления контроля за качеством лекарственных средств в структуре Министерства имеется Государственная инспекция по контролю за качеством лекарственных средств и изделий медицинской техники, в ведении которой находится Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств.

Государственная инспекция направляет деятельность контрольно-аналитической службы в стране, контролирует соблюдение всеми предприятиями и организациями (независимо от ведомственной подчиненности) требований ГФ, приказов, инструкций и другой документации, утверждаемой Министерством здравоохранения СССР.

В процессе производства контроль за качеством лекарственных средств осуществляют отделы технического контроля (ОТК) заводов. Контроль за качеством лекарственных средств на фармацевтических фабриках осуществляется также ОТК или контрольно-аналитическими лабораториями аптечных управлений. В функции последних входит также контроль за качеством лекарств, поступающих от промышленности в аптечную сеть и надзор за соблюдением правил приема и хранения лекарственных средств на аптечных складах и в аптеках. Деятельность контрольно-аналитической лаборатории регламентирована «Положением», утвержденным Министерством здравоохранения СССР.

Контрольно-аналитическая служба в аптеках осуществляется контрольно-аналитическими кабинетами или аналитическими столами. Выборочный контроль качества лекарственных средств в аптеках осуществляется в контрольно-аналитических лабораториях.

Контрольно-аналитическая служба СССР руководствуется в своей производственной деятельности основными требованиями, которые предъявляются к фармацевтическому анализу. Суть этих требований заключается в том, что результаты анализа должны соответствовать нормативам, обусловленным ГФ Х, ВФС и другой НТД, анализ должен выполняться в короткие промежутки времени, на анализ следует расходовать минимальное количество испытуемых лекарственных средств и реактивов.

I. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Глава 1. СЕДЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

ГАЛОГЕНЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

1.1. Галогены составляют главную подгруппу седьмой группы периодической системы элементов Менделеева. В эту подгруппу входят элементы: фтор, хлор, бром, йод и астат.

Атомы галогенов имеют на внешнем электронном слое 7 электронов, присоединяя один электрон, они приобретают устойчивую конфигурацию инертного газа. Присоединение недостающего электрона происходит тем легче, чем меньше радиус атома. Галогены характеризуются наибольшими среди всех элементов значениями сродства к электрону, которое возрастает с уменьшением порядкового номера. Это оказывает влияние как на реакции вытеснения галогенов из галидов, так и на образование кислородных соединений.

1.2. Краткие сведения о физических свойствах галогенов и их распространении в природе приведены в табл. 1.

Во всех агрегатных состояниях (газообразном, жидком, кристаллическом) галогены состоят из двухатомных молекул с одной двухэлектронной связью.

1.3. Все галогены активные неметаллы, с большинством элементов они образуют галиды. Галогены проявляют, как правило, окислительные свойства. Окислительная активность падает от фтора к йоду. В той же последовательности снижается токсичность свободных галогенов. В соединениях с электроположительными элементами галогены отрицательно одновалентны. С водородом образуют галогеноводороды, ко-

Таблица 1

Свойства и распространение галогенов в природе

Название элемента	Свойства	Плотность	Температура плавления, °С	Температура кипения, °С	Распространение в природе
Фтор	Газ, слабо зеленовато-желтого цвета	1,11*	-223	-187,9	Содержание фтора в земной коре составляет около 0,027% (по массе). Основной минерал — плакиновый шпат
Хлор	Газ, желтовато-зеленого цвета	1,57*	-101,4	-34,0	Составляет 0,02% земной коры. Распространен в виде хлоридов металлов, в основном натрия и калия
Бром	Жидкость темно-бурого цвета	3,19	-7,3	+58,8	Содержится главным образом в водах морей и озер в виде бромидов натрия и калия
Йод	Твердое вещество, серовато-черного цвета с металлическим блеском	4,94	+113,7	+184,5	Находится в морской воде, буровых водах, водорослях, примесь к селитре — в виде йодидов, йодатов, органических соединений йода

* Плотность фтора и хлора указана в точке кипения.

Таблица 2

Краткие сведения о влиянии соединений галогенов на организм человека

Название элемента	Содержание в организме, г/100 кг	Локализация	Влияние на организм
Фтор	9	Костная ткань, зубная эмаль	Недостаток или избыток фтора вызывает неправильный рост зубов
Хлор	80	Распространен по всему организму	Ионы хлора обеспечивают постоянно осмотического давления биологических жидкостей (крови, лимфы и др.)
Бром	2	Гипофиз, железы внутренней секреции	Недостаток брома вызывает нарушение функции гипофиза, что может привести к психическим расстройствам. Избыток брома в организме приводит к угнетению центральной нервной системы
Йод	14	Щитовидная железа, кровь	Йод в организме участвует в образовании гормона тироксина, недостаток его приводит к нарушению функции щитовидной железы

которые при обычных условиях представляют собой газы, хорошо растворимые в воде. Растворы HCl, HBr и HI — сильные кислоты, степень их диссоциации растет от HCl к HI.

Все соединения галогенов с кислородом (кроме окислов йода) эндотермичны, очень неустойчивы, нередко разлагаются со взрывом. Валентность галогенов в соединениях с кислородом переменна (1, 3, 4, 5, 7).

1.4. Галогены играют важную роль в нормальной жизнедеятельности человеческого организма. Об этом свидетельствуют краткие сведения о содержании, локализации и влиянии на организм галогенов и их соединений, приведенные в табл. 2.

Учитывая очень активные окислительные свойства, галогены (за исключением йода) в организм вводить нельзя. Для внутреннего применения используют только галиды.

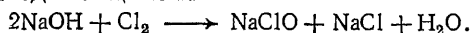
1.5. Применяемые в медицинской практике препараты галогенов и их соединений можно, с точки зрения химических свойств и, соответственно, фармакологического действия, условно разделить на две группы: препараты галогенов и препараты галидов.

ПРЕПАРАТЫ ГАЛОГЕНОВ

1.6. К этой группе относятся препараты галогенов и их кислородных соединений: препараты активного хлора (гипохлориты, известь хлорная); препараты йода, его растворы 5 и 10%. Они проявляют окислительные свойства. Способы применения этих препаратов находятся в зависимости от окислительной активности. Гипохлориты, являющиеся сильными окислителями, применяют в качестве дезинфицирующих средств. Йод имеет менее выраженные окислительные свойства, поэтому его применяют как антисептическое средство.

Препараты¹ солей хлорноватистой кислоты (гипохлориты)

1.7. Гипохлориты — соли хлорноватистой кислоты получают при воздействии хлора на едкие щелочи:

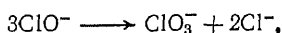


¹ Здесь и далее имеются ввиду фармакопейные и другие фармацевтические препараты, применяемые в медицинской практике. Для фармакопейных препаратов будет указано, в какое издание Государственной фармакопеи СССР он включен: ГФ X или ГФ IX.

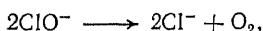
Промышленный способ получения гипохлоритов основан на электролизе хлоридов натрия или калия.

Испытание на подлинность, количественное определение и применение гипохлоритов (хлорной извести) основаны на окислительных свойствах этих веществ. Гипохлориты обладают способностью легко разрушаться, особенно под влиянием восстановителей, света, температуры, кислот, углекислого газа и других веществ. Распад может происходить по трем типам:

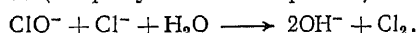
а) хлоратный распад:



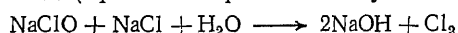
б) кислородный распад:



в) хлорный распад (в присутствии хлоридов):



В растворах гидрохлоритов, используемых в медицинской практике, обычно имеется примесь хлоридов, поэтому наиболее вероятным является хлорный распад (процесс обратный получению):



Выделяющийся хлор проявляет окислительные свойства. Этот процесс происходит при испытаниях и при применении растворов препаратов гипохлоритов (хлорной извести).

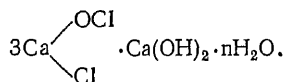
1.8. Из неорганических препаратов активного хлора сохранила свое значение только известь хлорная (табл. 3).

Таблица 3

Свойства хлорной извести

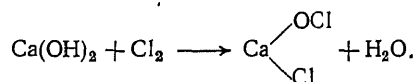
Название	Описание	Растворимость
Calcaria chlorata — известь хлорная (ГФ IX, ст. 73)	Белый или слегка сероватый порошок с запахом хлора	Препарат частично растворим в воде

Известь хлорная не однородное вещество. Состав ее зависит от способов получения. Основными компонентами извести хлорной являются смешанная кальциевая соль хлорноватистой и хлористоводородной кислот, гидроксид кальция и вода. Количество компонентов может быть различным, но наиболее вероятным считают следующий состав:



Он подтвержден аналитическими реакциями, указывающими на отсутствие в смеси хлорида кальция (для простоты изложения в химических реакциях мы будем указывать только смешанную соль $\text{Ca} \begin{matrix} \diagup \text{OCl} \\ \diagdown \text{Cl} \end{matrix}$).

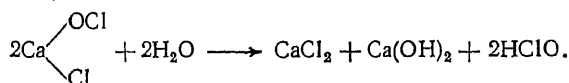
Получают известь хлорную действием хлора на гидрат окиси кальция (гашеную известь):



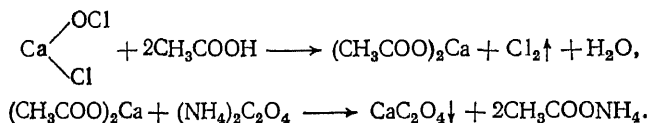
Реакцию проводят в особых полочных камерах при постоянном перемешивании, пропуская противотоком через тонкоизмельченный гидрат

окси кальция («пушонку») разбавленный воздухом газообразный хлор (30—60% хлора). Насыщение хлором ведут до получения извести хлорной с содержанием активного хлора не менее 32%. Избыток гидрата окиси кальция делает известь хлорную более устойчивой. Сушат ее при температуре 150—200 °С или под вакуумом при 60—70 °С.

Известь хлорная отличается характерными свойствами (см. табл. 3). Фильтрат водного извлечения препарата окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (щелочная среда обусловлена наличием гидрата окиси кальция), а затем обесцвечивает ее (окисление хлорноватистой кислотой):

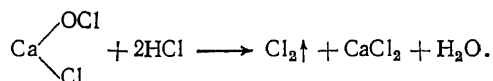


Ион кальция обнаруживают действием оксалата аммония. Предварительно известь хлорную разлагают до полного удаления хлора путем кипячения с уксусной кислотой. Необходимость такой подготовки обусловлена тем, что хлор может окислить щавелевую кислоту до углекислоты и результат реакции будет отрицательным.



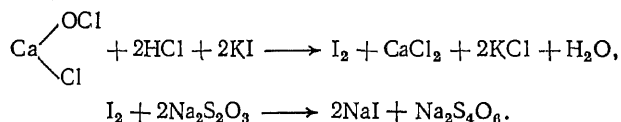
Образующийся белый осадок оксалата кальция легко растворим в хлористоводородной и азотной кислотах.

Подлинность также устанавливают по способности извести хлорной легко разлагаться под действием кислот. Например, в присутствии соляной кислоты с образованием хлора (хлорный распад):

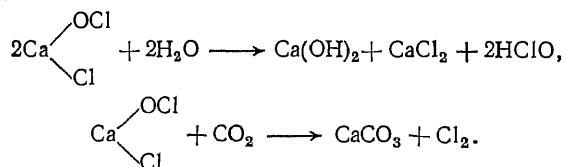


Этот же процесс лежит в основе количественного определения препарата.

Количественное определение извести хлорной выполняют йодометрическим методом в присутствии хлористоводородной кислоты (хлорный распад). Устанавливают содержание активного хлора, которого должно быть в препарате не менее 32%.



Хранят известь хлорную в деревянных, заполненных и плотно закупоренных бочках, в сухом, темном, прохладном и вентилируемом помещении. Содержащиеся в воздухе пары воды и углекислота разрушают известь хлорную:



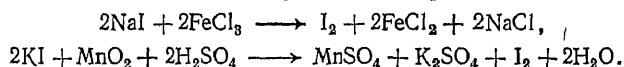
Применяют известь хлорную как дезинфицирующее средство в сухом виде и в виде растворов. Для приготовления растворов вначале получают 10—20% хлорно-известковое молоко, которое отстаивают и из прозрачной части готовят 0,2—5% растворы.

Препараты йода

1.9. Источниками получения йода могут служить буровые воды и морские водоросли (в золе последних до 0,5% йода). До 0,3% йода содержится в виде примеси (NaIO_3) к чилийской селитре.

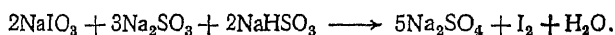
Морские водоросли были единственным источником получения йода в России в начале первой мировой войны, когда Германия перестала импортировать медикаменты. Разработкой способа получения йода из морских водорослей занимались русские ученые Л. В. Писаржевский, Н. Д. Аверкиев, В. Е. Тищенко и др.

Процесс получения заключался в сушке, сжигании водорослей (например красной филофоры). Йодиды из золы извлекали водой, концентрировали упариванием. Затем осаждали серной кислотой примеси катионов тяжелых металлов. Оставшиеся в маточнике йодиды окисляли хлоридом окисного железа или двуокисью марганца:



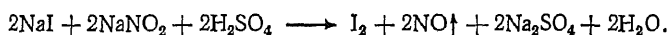
Малодоступность и трудность организации сбора сырья, малый процент содержания в нем йода не давали возможности удовлетворить потребности страны в этом медикаменте.

Чрезвычайно дорогим был импорт из Чили, где в 1914—1918 гг. добывалось до 74% йода. Получали йод путем восстановления йодатов сульфитами в маточных растворах после кристаллизации селитры:



Решение йодной проблемы в нашей стране было осуществлено во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ВНИХФИ) им. С. Орджоникидзе в 1924—1926 гг. коллективом сотрудников под руководством проф. О. Ю. Магидсона. Еще в 1909 г. бакинские газеты писали, что буровые воды Апшерона содержат йод, но в то время это сообщение осталось без внимания. В 1924 г. ВНИХФИ была организована экспедиция по определению запасов йода в озере Беюк-Шор (около Баку). Несмотря на сравнительно малую концентрацию (20—40 мг йода на 1 л), запасы оказались огромными — более 1250 т. На этом озере была в 1926 г. организована опытная йодная станция, которую в 1931 г. возглавлял Б. П. Денисович, а в 1931—1933 гг. А. Г. Байчиков. Станция вырабатывала йода до 15—16 кг/сут. Еще более высококачественное сырье для получения йода было найдено в районе Нефте-Чала, где буровые воды не имели примеси нафтенных кислот и содержали до 40 мг/л йода. В 1931 г. здесь был пущен первый йодный завод, а в 1932 г. в нашей стране вырабатывалось уже около 58 т йода в год.

Проф. О. Ю. Магидсон впервые в мире разработал оригинальную технологию получения йода из буровых вод, которая состоит из ряда последовательных операций: очистки буровых вод от примеси нефти и нафтенных кислот, отстаивания от механических примесей, окисления йод-ионов до свободного йода нитритом натрия в присутствии серной кислоты:



Выделившийся йод адсорбируют активированным углем. Это наиболее важный этап производства, так как происходит концентрирование малых количеств йода. Затем йод подвергают десорбции с помощью раствора едкого натра или сульфата натрия:

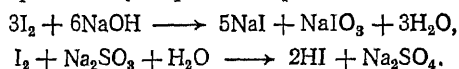


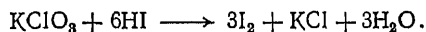
Таблица 4

Свойства йода и его лекарственных форм

Наименование препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Iodum — йод, (ГФ X, ст. 354)	Серовато-черные с металлическим блеском пластинки или сrostки кристаллов характерного запаха	Очень мало растворим в воде, легко растворим в водных растворах йодидов. Растворим в спирте, в эфире и хлороформе
Solutio Iodi spirituosa 5% — раствор йода спиртовой 5% (ГФ X, ст. 355)	Прозрачная жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом	
Solutio Iodi spirituosa 10% — раствор йода спиртовой 10% (ГФ X, ст. 356)	Жидкость красно-бурого цвета с характерным запахом	

Концентрация йода в полученном растворе в 200—300 раз больше, чем в буровых водах. Регенерируемый активированный уголь вновь используют в качестве адсорбента. Резко снижает адсорбционную емкость угля примесь нефтяных кислот. Поэтому наиболее ценным источником получения йода являются буровые воды, не содержащие этой примеси.

Следующим этапом является окисление йодидов до свободного йода в помощью различных окислителей. Наиболее часто используют хлорат калия:



Процесс окисления может быть осуществлен также электролизом.

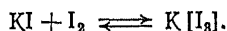
Заключительным этапом является процесс очистки йода от примесей. Для этого йод-сырец подвергают сублимации в стальных, чугунных или керамических ретортах.

Существуют и другие способы получения йода из буровых вод, например окисление с последующим извлечением органическими растворителями (керосином, дихлорэтаном). Но наиболее рентабельным является способ воздушной десорбции.

1.10. В ГФ X включен препарат йода и две его лекарственные формы (табл. 4).

Йод имеет характерные свойства, отличающие его от других препаратов. Он летуч при обычной температуре, при нагревании возгоняется, образуя фиолетовые пары. Температура плавления 113—114 °С.

В водных растворах йодидов йод растворяется с образованием комплексной соли (полийодида):



Возможно образование полийодидов и другого состава:

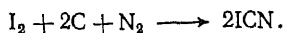


Идентифицировать йод можно по окраске его растворов в различных растворителях. Растворы в кислородсодержащих растворителях (вода, эфир) имеют темно-бурюю окраску, а в бескислородных (хлороформ) — фиолетовую.

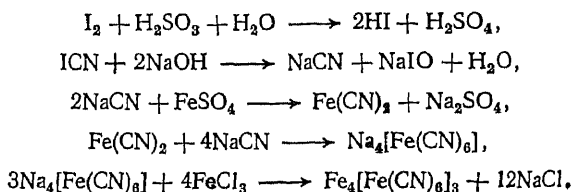
Подлинность препарата и лекарственных форм йода устанавливают с помощью специфичной реакции по синей окраске раствора крахмала, возникающей в присутствии следов йода. При кипячении окраска исчезает и появляется вновь при охлаждении. С помощью рентгеноструктурного анализа и других физико-химических методов установлено, что синий йодид крахмала представляет собой соединение включения. Оно

образуется в результате внедрения йода во внутренние каналцы молекулы крахмала

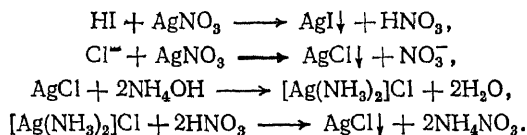
При получении йода из озоленных морских водорослей, а также из буровых вод может образоваться очень токсичная примесь йодида циана:



Для установления наличия этой примеси препарат обесцвечивают раствором сернистой кислоты и устанавливают наличие циан-иона по образованию берлинской лазури:

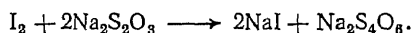


Примесь хлоридов также устанавливают в растворе йода, обесцвеченном сернистой кислотой. Действуя раствором нитрата серебра в присутствии аммиака, осаждают и отфильтровывают йод-ион в виде йодида серебра (нерастворимого в аммиаке), а хлорид серебра растворяется с образованием аммиаката серебра и остается в фильтрате. Фильтрат подкисляют азотной кислотой и определяют содержание примеси хлоридов по образованию опалесценции:

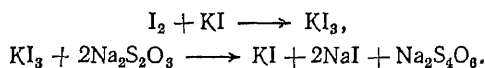


Количественно йод определяют титрованием тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала. Навеску йода предварительно растворяют в водном растворе йодида калия.

Реакцию окисления тиосульфата натрия йодом широко применяют в фармацевтическом анализе. Общепринято упрощенное написание уравнения этой реакции:



Поскольку процесс происходит в присутствии йодида калия, йод образует комплексное соединение. Последнее затем взаимодействует с тиосульфатом натрия:



Кристаллический йод хранят с предосторожностью (список Б) в стеклянных банках с притертыми пробками в прохладном, защищенном от света месте.

Применяют йод в медицинской практике в качестве антисептического средства. Спиртовые 5 и 10% растворы йода используют для обработки ран, подготовки операционного поля и иногда назначают внутрь для профилактики атеросклероза. Применяют йод также в виде раствора Люголя (для смазывания гортани и слизистой оболочки глотки).

Высшие дозы (внутри): для 5% спиртового раствора — разовая 20 капель, суточная 60 капель, для 10% раствора — разовая 10 капель, суточная 30 капель.

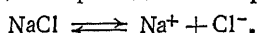
ПРЕПАРАТЫ БЕСКИСЛОРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГАЛОГЕНОВ (ГАЛИДОВ)

1.11. К этой группе можно отнести препараты бескислородных соединений галогенов: галогеноводородных кислот (хлористоводородной) и галидов (натрия хлорид, калия хлорид, натрия бромид, калия бромид, натрия йодид и калия йодид).

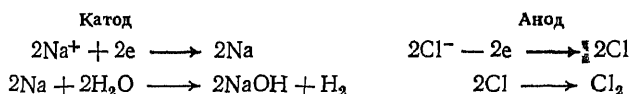
Кислота хлористоводородная

1.12. Кислота хлористоводородная (или соляная) является продуктом производства основной химической промышленности. Ее получают путем растворения в воде хлорида водорода. Основным промышленным способом получения хлорида водорода в настоящее время является прямой синтез из водорода и хлора, которые предварительно получают при электролизе раствора хлорида натрия.

Водный раствор хлорида натрия диссоциирует:

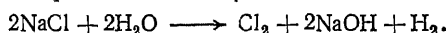


При пропускании электрического тока к катоду перемещаются ионы натрия, к аноду — ионы хлора. На катоде и аноде происходят следующие процессы:



Чтобы избежать взаимодействия между едким натром и хлором, пространство вокруг анода отделяют диафрагмой.

Суммарная схема процесса электролиза:



Полученные водород и хлор сжигают в контактных печах, подавая в горелку одновременно оба газа:



Образующийся хлорид водорода пропускают через поглотительные башни с водой, в которых образуется хлористоводородная кислота.

Этот промышленный способ позволяет получать соляную кислоту высокой степени чистоты, с концентрацией 35—36% хлорида водорода.

1.13. В ГФ X включено два препарата хлористоводородной кислоты (табл. 5).

Свойства, испытания обоих препаратов кислоты хлористоводородной по ГФ X очень сходны. Различаются они только по концентрации и, соответственно, по плотности (см. табл. 5).

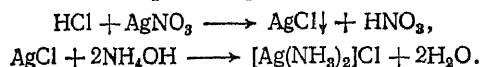
Подлинность препаратов устанавливают по иону хлора. Его можно открыть с помощью раствора нитрата серебра по образованию не-

Таблица 5

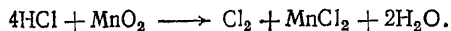
Свойства препаратов хлористоводородной кислоты

Название препарата	Описание	Растворимость	Концентрация, %
Acidum hydrochloricum — кислота хлористоводородная (кислота соляная). (ГФ X, ст 17)	Бесцветная прозрачная летучая жидкость своеобразного запаха. Плотность 1,122—1,124	Смешивается с водой и спиртом во всех соотношениях	24,8—25,2
Acidum hydrochloricum dilutum — кислота хлористоводородная разведенная (кислота соляная разведенная) (ГФ X, ст 18)	Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции. Плотность 1,038—1,039		8,2—8,4

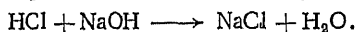
растворимого в воде и в растворе азотной кислоты, но растворимого в растворе аммиака осадка хлорида серебра:



Второе испытание основано на выделении свободного хлора при нагревании препаратов с двуокисью марганца:



Определение концентрации хлорида водорода в препаратах ГФ Х рекомендует проводить методом пейтрализации путем титрования раствором едкого натра в присутствии индикатора метилового оранжевого:



Количественное содержание хлорида водорода можно также установить аргентометрическим методом по иону хлора (с. 21), а также (ориентировочно) по плотности с помощью таблиц, приведенных в ГФ Х (с. 1000).

Применяют в медицине только кислоту хлористоводородную разведенную при недостаточной кислотности желудочного сока. Назначают внутрь в виде микстуры или по 10—15 капель 2—4 раза в день во время еды (на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ стакана воды). Нередко сочетают с пепсином и с препаратами железа.

Высшие дозы: разовая 2 мл (40 капель), суточная 6 мл (120 капель) кислоты хлористоводородной разведенной.

Препараты галидов

1.14. Препараты хлоридов, бромидов, йодидов натрия и калия включены в ГФ Х (табл. 6). Физические свойства, способы получения и испытание этих препаратов имеют много общего.

Получают натрия и калия хлориды из природных минералов.

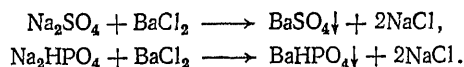
Таблица 6¹

Свойства препаратов галидов

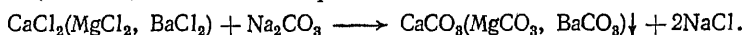
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Natrii chloridum — натрия хлорид NaCl (ГФ Х, ст. 426)	Белые кристаллы или порошок без запаха, соленого вкуса	Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в глицерине
Kalii chloridum — калия хлорид KCl (ГФ Х, ст. 362)	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса	Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле
Natrii bromidum — натрия бромид NaBr (ГФ Х, ст. 425)	Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса. Гигроскопичен	Легко растворим в воде, растворим в этаноле
Kalii bromidum — калия бромид KBr (ГФ Х, ст. 360)	Бесцветные или белые кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха, соленого вкуса	Легко растворим в воде, мало растворим в этаноле и глицерине
Natrii iodidum — натрия йодид NaI (ГФ Х, ст. 433)	Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса. Гигроскопичен	Очень легко растворим в воде, легко — в этаноле, глицерине
Kalii iodidum — калия йодид KI (ГФ Х, стр. 364)	Бесцветные или белые кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха, солено-горького вкуса. Гигроскопичен	Очень легко растворим в воде, растворим в этаноле, легко в глицерине

Натрия хлорид очень широко распространен в виде каменной соли, а также в растворенном состоянии в воде морей (около 2,8%), озер. В СССР имеются богатейшие месторождения натрия хлорида на Урале (Соль-Илецк), в Пермской области (Соликамск, Усолье, Березники), на Украине (около Артемовска), в Волгоградской области (озера Эльтон, Баскунчак), в Казахстане (район Аральского моря) и т. д.

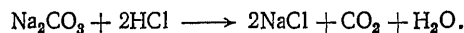
Натрия хлорид получают из воды озер и морей путем выпаривания. Однако при этом остаются примеси. Очистку от них производят последовательно. Вначале раствором хлорида бария осаждают сульфаты и фосфаты:



Раствор натрия хлорида отделяют от осадка декантацией, нагревают и обрабатывают избытком карбоната натрия для осаждения примесей солей магния, кальция и бария:



Раствор вновь декантируют и нейтрализуют хлористоводородной кислотой до удаления карбонатов:

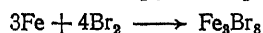


Затем раствор упаривают до начала кристаллизации. Кристаллы отфильтровывают и высушивают путем нагревания до температуры 200 °С.

Такой способ очистки является общим для получения и других препаратов хлоридов, применяемых в медицинской практике (калия хлорида, кальция хлорида и т. д.).

Источником получения калия хлорида являются минералы сильвинит ($\text{KCl} \cdot \text{NaCl}$) или карналлит ($\text{KCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Из них выделяют калия хлорид методом флотации, а затем очищают, как и натрия хлорид.

Существуют различные способы промышленного получения бромидов. Один из них основан на использовании бромисто-бромного железа, которое является отходом некоторых химических производств или получается при обработке железных стружек бромом:

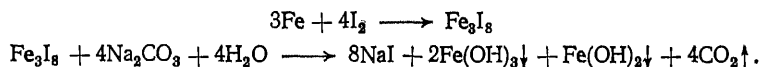


(бромисто-бромное железо включает бромиды двух- и трехвалентного железа $\text{FeBr}_2 \cdot 2\text{FeBr}_3$).

Раствор бромисто-бромного железа нагревают до кипения и прибавляют к нему раствор карбоната натрия (до щелочной реакции):

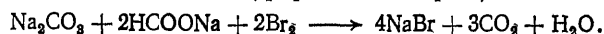


По той же схеме синтезируют натрия (калия) йодиды из йодисто-йодного железа:



После отделения гидратов окислов железа фильтрат подкисляют соответственно бромистоводородной или йодистоводородной кислотой и сгущают по кристаллизации. Вначале кристаллизуются дигидраты, которые высушивают при температуре 110—130 °С до образования безводной соли.

Широко применяют способ получения бромидов, основанный на взаимодействии брома с раствором едкого натра (или карбоната натрия) в присутствии восстановителей (формиата натрия):

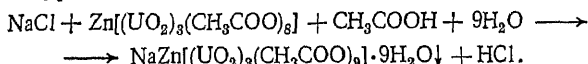


По физическим свойствам препараты галидов представляют белые кристаллические вещества (кристаллы или мелкокристаллический порошок) без запаха, соленого вкуса, легко растворимые в воде.

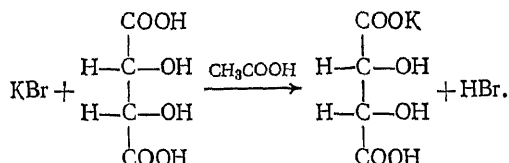
Йодиды легко растворимы в этаноле и глицерине, хлориды и бромиды менее растворимы в этих растворителях (см. табл. 6).

1.15. Для испытания препаратов галидов на подлинность выполняют качественные реакции на соответствующие катионы и анионы. В ГФ X эти реакции включены в общую статью (ГФ X, с. 743).

Ион натрия обнаруживают по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет и по образованию желтого кристаллического осадка с раствором цинк-урацилацетата в уксусно-кислой среде:

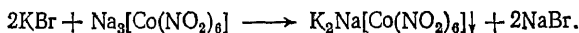


Соли калия окрашивают бесцветное пламя в фиолетовый цвет (при рассматривании через синее стекло — в пурпурно-красный). Ион калия можно также обнаружить реакцией с виннокаменной кислотой (в нейтральной и уксуснокислой среде) по образованию белого кристаллического осадка:



Осадок гидротартрата калия растворяется в разбавленных минеральных кислотах (с образованием виннокаменной кислоты) и в растворах едких щелочей (с образованием двузамещенных тартратов).

Соли калия в уксуснокислой среде образуют с кобальтинитритом натрия желтый кристаллический осадок:



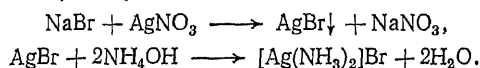
Галоид-ионы можно обнаружить осадочной реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. Образуются труднорастворимые соли галидов серебра, которые отличаются по окраске и по растворимости в растворе аммиака (табл. 7).

Таблица 7

Свойства галидов серебра

Формула галида	Окраска осадка	Произведение растворимости	Растворимость в аммиаке
AgCl	Белый	$1,7 \cdot 10^{-10}$	Растворим
AgBr	Светло-желтый	$3,3 \cdot 10^{-13}$	Малорастворим
AgI	Желтый	$8,5 \cdot 10^{-17}$	Нерастворим

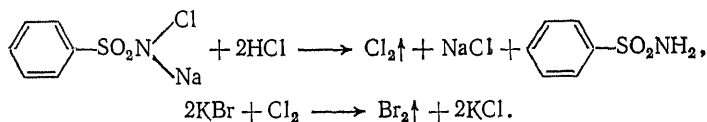
При идентификации бромидов реакция идет по той же схеме, что и в случае хлоридов (с. 18):



Йодид серебра комплексной соли с аммиаком не образует.

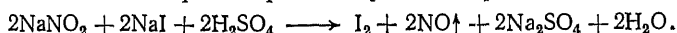
Бромиды и йодиды обнаруживают также с помощью реакций окисления галидов до свободных галогенов, используя различные окислители. Образующиеся галогены извлекают хлороформом и наблюдают окраску хлороформного слоя.

Для обнаружения иона брома (по ГФ X) в качестве окислителя используют хлорамин в присутствии хлористоводородной кислоты:



Реакцию выполняют в присутствии хлороформа, слой которого окрашивается в желто-бурый цвет.

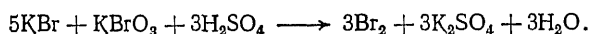
Ион йода окисляют раствором нитрита натрия в кислой среде:



Выделившийся йод окрашивает слой хлороформа в фиолетовый цвет.

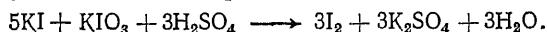
1.16. При установлении доброкачественности следует особое внимание обращать на наличие допустимых пределов примесей броматов, йодатов, цианидов (с. 16), тиосульфат-, сульфит- и нитрат-ионов.

Примесь броматов обнаруживают после добавления серной кислоты:

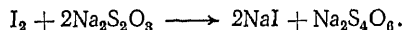
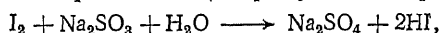


При наличии броматов появляется желтое окрашивание.

Аналогично устанавливают примесь йодатов.

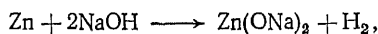


Примесь тиосульфат- и сульфит-ионов обнаруживают по реакции взаимодействия с раствором йода (в присутствии крахмала):



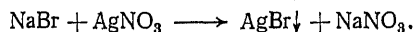
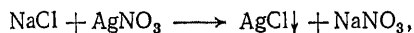
Синее окрашивание должно появляться после добавления не более одной капли 0,1 н. раствора йода.

Нитраты обнаруживают по реакции с цинковыми и железными опилками в щелочной среде:

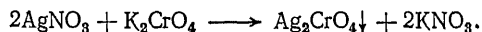


Выделяющийся аммиак окрашивает в парах (при наличии примеси нитратов) влажную красную лакмусовую бумагу в синий цвет.

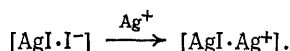
Количественное определение препаратов галидов ГФ X рекомендует выполнять аргентометрическим методом. Для определения препаратов хлоридов и бромидов в качестве индикатора используют хромат калия (метод Мора). Йодиды определяют методом Фаянса, используя адсорбционный индикатор — эозинат натрия. В случае определения хлоридов и бромидов реакция проходит по схеме:



Избыток титранта взаимодействует с индикатором с образованием осадка оранжево-красного цвета, по которому устанавливается конец титрования:



При определении йодидов, после осаждения ионов йода, образующиеся коллоидные частицы йодида серебра от добавления избытка ионов серебра становятся положительно заряженными:



Одновременно с приобретением положительного заряда коллоид $[AgI \cdot Ag^+]$ притягивает отрицательно заряженный анион индикатора эозината натрия. В эквивалентной точке окраска поверхности коллоидных частиц (т. е. осадка) резко изменяется из желтой в розовую.

Для количественного определения препаратов галидов можно использовать также метод ионообменной хроматографии (см. ГФ X, с. 800).

Хранят препараты хлоридов в сухом месте, в плотно укуренных банках. Препараты бромидов и йодидов, кроме того, предохраняют от действия света (в склянках оранжевого стекла).

Калиевые соли бромидов и йодидов отличаются меньшей гигроскопичностью. Они могут содержать лишь до 1% влаги, в то время как натриевые соли — до 4—5%.

1.17. Применение в медицинской практике хлоридов, бромидов и йодидов различно.

Натрия хлорид является основной составной частью солевых и коллоидно-солевых растворов, применяемых в качестве плазмозамещающих жидкостей. Применяют также гипертонические растворы натрия хлорида (3%, 5%, 10%) наружно и внутривенно (10—20 мл 10% раствора вводят медленно при легочных, желудочных и кишечных кровотечениях, а также для усиления диуреза).

Для выравнивания и поддержания осмотического давления, особенно при больших потерях крови, явлениях диспепсии назначают под кожу или внутривенно изотонический 0,9% раствор натрия хлорида в больших количествах (500 мл и более). Изотонический раствор применяется и в качестве растворителя различных лекарственных препаратов.

Калия хлорид является антиаритмическим средством и источником ионов калия (при гипокалиемии). Он входит в состав плазмозамещающих жидкостей.

Натрия и калия бромиды применяют в качестве седативных (успокаивающих) средств в растворах внутрь и внутривенно от 0,1 до 1 г при неврастении, неврозах, бессоннице, повышенной раздражительности, истерии и др. Выпускают в виде 5, 10 и 20% растворов в ампулах по 10 мл.

Йодиды применяют при недостатке йода в организме (эндемическом зобе), гипертиреозе, воспалительных заболеваниях дыхательных путей, глазных заболеваниях, при бронхиальной астме. Йодиды прибавляют к пищевой соли в количестве 1—2,5 г на 100 кг массы в качестве профилактического средства населению эндемических районов. Для этого же используют антиструмин (Antistruminum) или «Йодистые таблетки», содержащие по 0,001 г калия йодида.

Длительное применение бромидов (йодидов) в больших дозах вызывает явления, называемые «бромизмом» (йодизмом). Они сопровождаются появлением насморка, кожной сыпи, кашля, общей вялости, ослаблением памяти. Эти явления быстро проходят после прекращения приема препаратов.

Текст-задание

- 1.1. Галогены составляют .. подгруппу ... группы периодической системы. В эту подгруппу входят элементы Все они имеют на ... электронном слое ... электронов. Молекулы галогенов состоят из ... атомов.
- 1.2 По физическим свойствам галогены представляют собой: фтор ... хлор — ..., бром — ..., йод — Галогены распространены в природе в виде ... Фтор содержится в ..., хлор — .., бром — ..., йод — ...
- 1.3. С большинством элементов галогены образуют ..., с водородом ... Растворы последних в воде представляют ... кислоты: Галогены проявляют ... свойства, а галиды ...
- 1.4. Галогены играют ... роль в обмене веществ. В организме локализуются: фтор ..., хлор . , бром ..., йод Внутрь можно принимать только ..., учитывая ...
- 1.5. Препараты соединений галогенов можно классифицировать на ... и ...

- 1.6. К препаратам галогенов относятся ... Способы их применения зависят от ... Гипохлориты применяют как ..., а йод ...
- 1.7. Гипохлориты — соли ... кислоты получают из: ... Испытание на подлинность и количественное определение обусловлены ... распадом, по схеме: ... Выделяющийся хлор проявляет ... свойства.
- 1.8. Известь хлорная (...) имеет состав: ..., который зависит от ... Получают известь хлорную из ... по схеме: ... Представляет ... вещество. Растворимость в воде ... Имеет ... свойства, в результате чего лакмусовая бумага ..., а затем ... Подлинность устанавливают по ... и по наличию иона ..., используя реакции: ... Количественное определение основано на ... распаде (... свойствах), происходит по схеме: ... Содержание ... должно быть Применяют в виде ..., для ... Хранят в ... бочках, в ... месте. Под действием ... происходит разложение, по схеме: ...
- 1.9. Источниками получения йода могут служить: ... Разработкой способов получения йода занимались ... Схема получения йода из морских водорослей: ..., из буровых вод: ...
- 1.10. В ГФ X включены препарат и лек. формы йода: ... Йод (...) представляет собой ... кристаллы, при нагревании ..., растворим в ... Окраска раствором ... Подлинность устанавливают по ..., испытание основано на ... Примесь йодистого циана устанавливают по ... (схема реакции: ...), а примесь хлоридов по ... Количественно йод определяют ..., на основе реакций: ... Хранят ... Применяют в виде ... растворов ... для ... Высшие дозы ... % спиртовых растворов: разовая ..., суточная ...
- 1.11. К числу препаратов галогеноводородных кислот и галидов можно отнести ...
- 1.12. Кислоту хлористоводородную (...) получают путем растворения ... Последний образуется при взаимодействии ... по схеме: ..., или путем синтеза из ...
- 1.13. В ГФ X включено два препарата кислоты хлористоводородной: ... (...), содержит ... хлористого водорода, плотность ..., и ... (...), содержит ... хлористого водорода, плотность ... Оба препарата представляют ... Подлинность их устанавливают по иону ..., который открывают с помощью двух реакций: ... Количественное содержание хлористого водорода устанавливают по ГФ X методом ... или по иону ... Применяют только ... по ... капле ... при ...
- 1.14. В ГФ X включено ... препаратов галидов. Их латинские названия (...). Натрия и калия хлориды получают из ... последовательно очищая от примесей ... ионов по схеме: ... Бромиды и йодиды натрия и калия получают из ... железа по схеме: ... По физическим свойствам галиды ..., растворимы ...
- 1.15. Подлинность препаратов галидов устанавливают по наличию ионов натрия реакцией с ..., калия — с ... Уравнения этих реакций: ... Общей для галидов является реакция с ... Галиды серебра отличаются по ... Бром- и йод-ионы при окислении ... образуют ..., которые окрашивают слой хлороформа в ... и ... цвет. Уравнения этих реакций: ...
- 1.16. Доброкачественность препаратов устанавливают по отсутствию токсичных примесей ... -ионов с помощью реакций: ... Количественно определяют ... методом по схеме: ..., используя индикаторы — в случае хлоридов и бромидов ..., а в случае йодидов — ...
- 1.17. Хранят препараты хлоридов ..., бромидов и йодидов ... Калиевые и натриевые соли бромидов отличаются ... Применяют в медицине хлорид натрия как ..., хлорид калия является ..., натрия и калия бромиды назначают ..., йодиды применяют при ...

Глава 2. ШЕСТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

2.1. К элементам главной подгруппы VI группы периодической системы Менделеева относятся: кислород, сера, селен, теллур и полоний (группа кислорода). Все эти элементы имеют на внешнем электронном слое по шесть электронов. Присоединяя два электрона, они образуют с водородом и металлами отрицательно заряженные двухвалентные ионы. Наиболее активные неметаллические свойства проявляют кислород и сера.

Кислород в подавляющем большинстве случаев образует соединения, в которых он имеет отрицательный заряд и валентность равную двум. Объясняется это значительной прочностью связи электронов с ядром в атоме кислорода, что подтверждается высокими значениями потенциалов ионизации кислорода. Другие элементы подгруппы кислорода могут образовывать четырех- и шестивалентные соединения.

Применяемые в медицинской практике элементы кислород, серу и их соединения можно условно разделить на четыре группы: кислород, вода, препараты перекиси водорода, препараты серы и ее соединений.

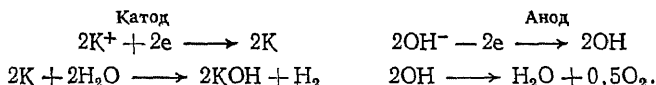
КИСЛОРОД

2.2. Кислород — один из самых распространенных элементов в природе. В воздухе содержится около 23% (весовых) кислорода, в воде — 89%, в организме человека — 65%. В доступной для изучения части земной коры (литосфере), атмосфере и воде на долю кислорода приходится около 50% их общей массы. В природе встречаются три аллотропические модификации кислорода: атомарный — O, молекулярный — O₂ и озон — O₃.

Кислород был впервые получен аптекарем Шееле в 1772 г. Но так как он опубликовал свои работы только в 1777 г., открытие кислорода нередко приписывают Пристли, получившему его из окиси ртути в 1774 г.

В промышленности кислород получают путем фракционированного разделения жидкого воздуха. Воздух сжижают в специальных машинах, предложенных Линде (1895 г.). В основе их конструкций использовано свойство большинства газов нагреваться при повышении давления и, наоборот, охлаждаться при его уменьшении. Затем жидкий воздух фракционируют на азот и кислород, используя различие в температурах кипения. Вначале отгоняется азот (температура кипения — 195,67°C), а затем кислород (температура кипения — 183°C).

Другой промышленный способ заключается в электролизе воды. При этом одновременно получают кислород и водород. Электролизу подвергают водные растворы едкого натра (16—18%) или едкого кали (25—29%) при температуре 60—70°C. Процесс проводят в электролитических ваннах, используя в качестве катода и анода специально обработанное мягкое железо. Пространство вокруг катода отделяют диафрагмой, чтобы не допустить смешения газов.



Прежде чем использовать кислород в медицинской практике, его подвергают очистке, пропуская через раствор щелочи, а затем через воду. Сухой кислород может вызвать раздражение слизистой дыхательных путей и легких.

2.3. Препарат кислорода включен в ГФ IX (табл. 8).

Таблица 8

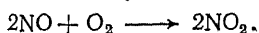
Свойства препарата кислорода

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Оxygenium — кислород O ₂ (ГФ IX, ст. 359)	Бесцветный газ без запаха и вкуса, в 1,106 раза тяжелее воздуха. В жидком и твердом виде имеет бледно-синюю окраску	Растворим приблизительно в 43 объемах воды и в 3,6 объема спирта

Он энергично поддерживает горение, поэтому подлинность устанавливают по вспышке и яркому горению тлеющей лучинки, внесенной в сосуд с кислородом.

Второе испытание дает возможность отличить кислород от другого газообразного препарата — азота закиси. При смешивании равных объ-

емов кислорода и окиси азота смесь газов окрашивается в оранжево-красный цвет ввиду образования двуокиси азота:

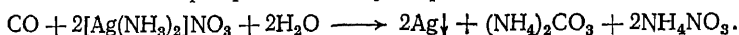


Азота закись указанной реакции не дает.

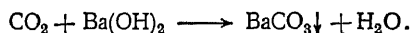
В процессе промышленного производства кислород может загрязняться примесями других токсичных газов, поэтому тщательно проверяют его чистоту. Во всех испытаниях на доброкачественность примесь других газов устанавливают, пропуская определенное количество кислорода (со скоростью 4 л/ч) через 100 мл раствора реактива.

Кислород должен быть нейтральным. Наличие примеси кислот и оснований устанавливают колориметрическим методом по изменению окраски раствора индикатора — метилового красного.

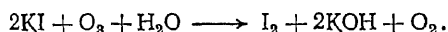
Примесь окиси углерода определяют, пропуская кислород через аммиачный раствор нитрата серебра. Побурение раствора свидетельствует о восстановлении серебра окисью углерода:



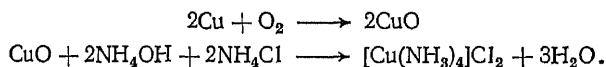
Наличие примеси двуокиси углерода устанавливают по образованию опалесценции при пропускании кислорода через раствор гидрата окиси бария:



Отсутствие примесей озона и других окисляющих веществ устанавливают, пропуская кислород через раствор калия йодида, к которому добавлены раствор крахмала и капля ледяной уксусной кислоты. Появление синей окраски будет свидетельствовать о наличии примеси озона:



Все способы количественного определения кислорода основаны на взаимодействии с легко окисляющимися веществами. Государственная фармакопея СССР IX издания рекомендует для этой цели медь. Кислород в специальном приборе Гемпеля (ГФ IX, с. 350) пропускают через поглотительный раствор, содержащий аммония хлорид и раствор аммиака. Медь окисляется кислородом, а образующаяся окись меди тотчас же реагирует с компонентами, входящими в состав поглотительного раствора:



Содержание кислорода должно быть не менее 98,5% (1,5% составляет примесь азота и инертных газов).

Хранят в аптеках кислород в баллонах (27—50 л), вмещающих 4—7,5 м³ газа под давлением 100—150 атм. Баллоны, содержащие кислород, окрашены в синий цвет. Резьбу вентиля баллона нельзя смазывать жиром (возможна вспышка при воздействии струи кислорода). Смазкой служит только тальк. Из аптек отпускают кислород в специальных подушках, снабженных воронкообразным мундштуком для вдыхания.

Применяют кислород при заболеваниях, сопровождающихся кислородной недостаточностью, болезнях дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, при отравлениях ядовитыми газами (окисью углерода, фосгеном, хлором и др.), поверхностном дыхании и различных других типах кислородного голодания тканей. Назначают для вдыхания смесь 40—60% кислорода с воздухом. Используют также карбоген — смесь 95% кислорода и 5% двуокиси углерода. Содержащаяся в карбогене двуокись углерода возбуждает дыхание.

ВОДА

2.4. Вода дистиллированная широко применяется в фармацевтической практике для приготовления лекарств. Процесс получения дистиллированной воды и устройство перегонных аппаратов подробно рассматриваются в курсе технологии лекарств.

В соответствии с требованиями ГФ X различают воду дистиллированную и воду для инъекций, сходные по внешним признакам (табл. 9) и способам испытаний.

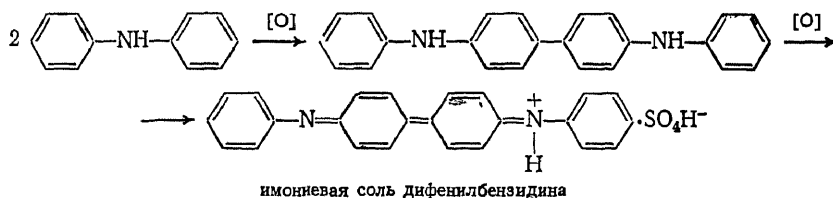
Таблица 9

Свойства воды (по ГФ X)

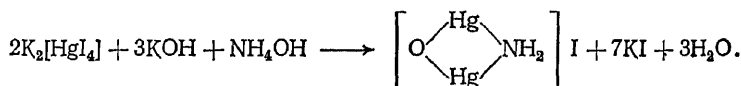
Название статьи	Описание
Aqua destillata — вода дистиллированная (ГФ X, ст. 73) Aqua pro injectionibus — вода для инъекций (ГФ X, ст. 74)	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса pH 5,0—6,8 То же

ГФ X предъявляет высокие требования к доброкачественности воды дистиллированной и воды для инъекций. Их подвергают испытаниям на избыточную кислотность или щелочность, наличие сухого остатка (не более 0,001%), отсутствие примеси углекислоты.

Примесь нитратов и нитритов устанавливают, используя цветную реакцию с раствором дифениламина в сернокислой среде. Не должно появляться голубого окрашивания. В присутствии нитратов (нитритов) дифениламин окисляется по схеме:



Примесь аммиака устанавливают с помощью реактива Несслера (щелочной раствор тетраодмеркуроата калия):



Дистиллированная вода и вода для инъекций не должны давать положительных реакций на хлориды, сульфаты, кальций и тяжелые металлы.

Воду для инъекций испытывают на пирогенность (ГФ X, с. 953).

Хранят дистиллированную воду в хорошо закрытых сосудах, наполненных доверху и снабженных хлоркальциевой трубкой.

Вода для инъекций пригодна к употреблению в течение суток при хранении в асептических условиях.

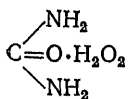
ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

2.5. По физическим свойствам различают жидкие (3% раствор) и твердые (магния перекись, гидроперит) препараты перекиси водорода. В ГФ X включены 3% раствор перекиси водорода и магния перекись (табл. 10).

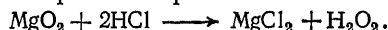
Таблица 10

Свойства препаратов перекиси водорода

Название препарата и химическая структура	Описание	Содержание перекиси
Solutio Hydrogenii peroxudi diluta — раствор перекиси водорода H ₂ O ₂ (ГФ X, ст. 621)	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха, кислой реакции	3% H ₂ O ₂
Magnesii peroxudum — магнезия перекись MgO ₂ +MgO (ГФ X, ст. 381)	Белый легкий порошок практически нерастворимый в воде	25% MgO ₂
Hydroperitum — гидроперит	Твердое вещество белого цвета, растворимое в воде	33—35% H ₂ O ₂

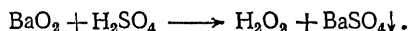


Гидроперит легко разрушается с образованием перекиси водорода при растворении в воде. Магнезия перекись выделяет перекись водорода при растворении в растворах минеральных кислот:



Эта реакция используется для испытаний магнезия перекиси и имеет фармакологическое значение.

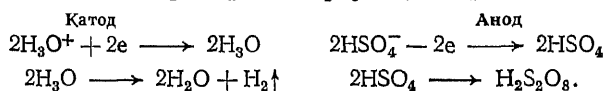
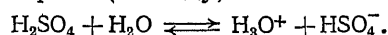
2.6. Перекись водорода впервые получена Тенаром в 1818 г. при действии серной кислотой на перекись бария.



В природе незначительные количества перекиси водорода образуются при электрических разрядах во влажной атмосфере.

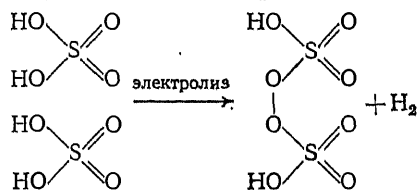
В настоящее время более 80% мирового производства перекиси водорода осуществляют при электрохимическом окислении 40—68% растворов серной кислоты при температуре 5—8 °С.

При электролизе происходит перемещение катиона оксония (к катоду) и аниона гидросульфата (к аноду):

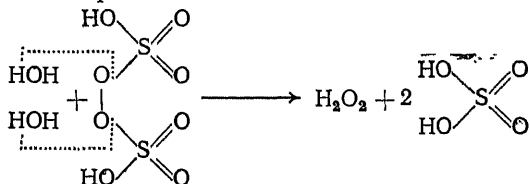


Продуктом электролиза является надсерная кислота, представляющая собой продукт замещения атомов водорода в молекуле перекиси водорода кислотными группировками.

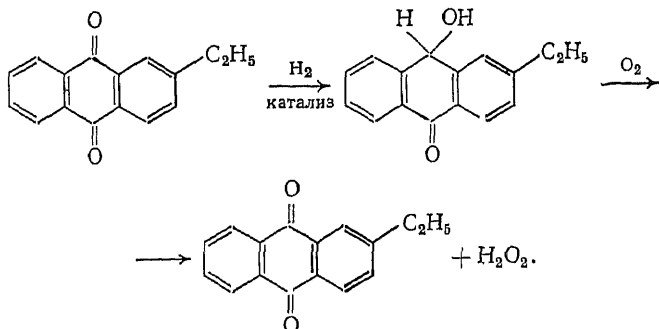
Схематично этот процесс можно представить следующим образом:



При последующем нагревании раствора в вакууме (38 мм) при температуре 70—75 °С надсерная кислота разлагается с образованием перекиси водорода и серной кислоты:

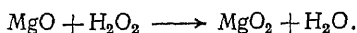


Для получения перекиси водорода используются также реакции самоокисления продуктов восстановления антрахинона и его алкилпроизводных, например 2-этилантахинона:



Перечисленные способы позволяют получить разбавленные растворы перекиси водорода. Путем перегонки в вакууме (15 мм) отделяют вначале воду, а затем при 70 °С — концентрируют перекись водорода. Для промышленных целей готовят 30—60% растворы.

Магния перекись можно получить при взаимодействии окиси магния с перекисью водорода:

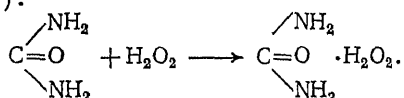


Процесс ведут при температуре 7—8 °С до образования не менее 25% магния перекиси в смеси с 75% магния окиси. Затем промывают спиртом и высушивают в вакууме (60 мм рт. ст.) при температуре 45—50 °С. Получить препарат можно также путем электролиза 20% раствора магния хлорида и раствора перекиси водорода. Магния перекись выделяется на платиновом катоде.

Другой способ получения основан на окислении окиси магния кислородом при температуре 500 °С:

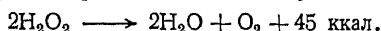


Гидроперит получают сочетанием эквимолекулярных количеств мочевины и перекиси водорода с добавлением 0,08% раствора лимонной кислоты (консервант):



2.7. В химическом отношении перекись водорода представляет собой чрезвычайно слабую кислоту. Водные растворы ее имеют слабоокислительную реакцию, константа диссоциации $1,39 \cdot 10^{-12}$. Поэтому перекиси металлов могут быть рассмотрены как соли перекиси водорода. Кроме того, перекись водорода проявляет как окислительные, так и восстановительные свойства.

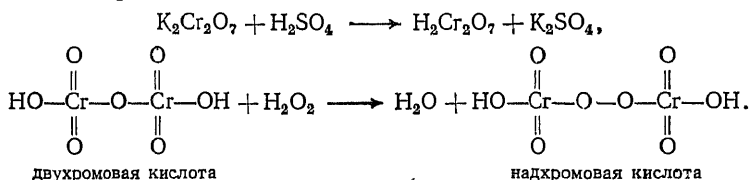
Перекись водорода устойчива в чистом состоянии и в водных растворах, так как скорость разложения ее практически равна нулю (при обычной температуре). Однако присутствие солей тяжелых металлов, двуокиси марганца, следов щелочей, окислителей и восстановителей, даже попадание пылинок и соприкосновение с шероховатой поверхностью резко ускоряют процесс разложения перекиси водорода и могут вызвать взрыв, если растворы имеют высокую концентрацию:



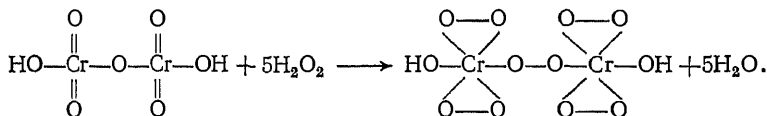
Способствуют разложению перекиси водорода и ферменты каталаза, пероксидаза, содержащиеся в крови, слюне и других биологических жидкостях.

Существует ряд ингибиторов этой реакции: фосфорная, щавелевая, барбитуровая и мочеваая кислоты, мочеина, барбитал, антифебрин. Ингибиторы используют для предотвращения разложения не только концентрированных, но и разбавленных растворов перекиси водорода. Так ГФ X рекомендует при приготовлении 3% раствора перекиси водорода прибавлять 0,05% антифебрин в качестве ингибитора. В гидроперите ингибитором служит мочеина и лимонная кислота.

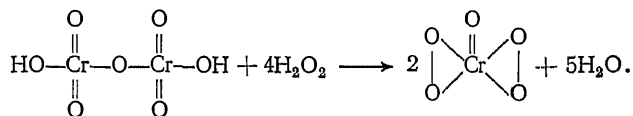
2.8. Для установления подлинности перекиси водорода и ее препаратов используют реакцию образования окрашенных в синий цвет перекисных соединений (смеси надхромовых кислот и перекиси хрома), растворимых в эфире. К раствору перекиси водорода, подкисленному серной кислотой, прибавляют диэтиловый эфир и несколько капель раствора бихромата калия. После взбалтывания и отстаивания смеси эфирный слой окрашивается в синий цвет:



При выполнении реакции с перекисью водорода высокой концентрации образуется надхромовая кислота состава $H_2Cr_2O_{12}$:



Наряду с надхромовыми кислотами в результате реакции получается также перекись хрома:



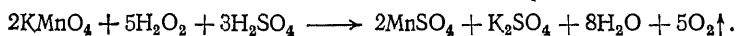
Наличие иона магния в магния перекиси подтверждают по образованию белого кристаллического осадка магний — аммоний фосфата при взаимодействии с раствором гидрофосфата натрия в присутствии хлорида аммония и аммиака:



Мочевину в растворах гидроперита открывают с помощью биуретовой реакции. Это общая реакция на мочеину, амиды, имиды, белки, которые с солями меди образуют в щелочной среде биурет — комплексное соединение синего цвета.

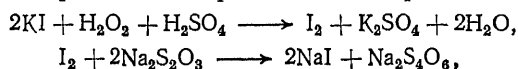
2.9. Для количественной оценки твердых и жидких препаратов используют либо восстановительные, либо окислительные свойства перекиси водорода.

Количественное определение 3% раствора перекиси водорода по ГФ X выполняют перманганатометрическим методом в кислой среде, используя восстановительные свойства:



Препарат должен содержать 2,7—3,3% перекиси водорода.

Количественное содержание можно установить, используя окислительные свойства перекиси водорода, йодометрическим методом:



Количественное определение магния перекиси проводят перманганатометрическим методом. Препарат должен содержать не менее 25% магния перекиси.

Содержание перекиси водорода в таблетках гидроперита (Tablet-*tae Hydroperiti*) устанавливают йодометрическим методом. Таблетка массой 1,5 г должна содержать не менее 0,48 г перекиси водорода.

Хранят 3% раствор перекиси водорода в склянках с притертыми стеклянными пробками, в прохладном, защищенном от света месте. Твердые препараты перекиси хранят в сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупореженной таре при комнатной температуре. В присутствии влаги магния перекись образует гидраты $MgO_2 \cdot H_2O$ и $MgO_2 \cdot 2H_2O$.

2.10. Применяют раствор перекиси водорода в качестве антисептического, дезодорирующего и депигментирующего средства. Перекись водорода проявляет также слабое вяжущее и кровоостанавливающее действие. Назначают для промываний, полосканий при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и в гинекологической практике. Перед применением 3% раствор перекиси водорода разбавляют водой до 0,25% концентрации.

Таблетки гидроперита назначают аналогично растворам перекиси водорода. Одна таблетка (1,5 г) соответствует 15 мл 3% раствора перекиси водорода. При растворении ее в стакане воды получают необходимый для полосканий 0,25% раствор перекиси водорода.

Магния перекись применяют при желудочно-кишечных заболеваниях (диспепсии, поносе, брожении в желудке и кишечнике). Действие препарата обусловлено как наличием окиси магния, которая нейтрализует кислое содержимое желудка, так и перекисью водорода, образующейся в кислой среде. Назначают по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день перед едой или после еды. Магния перекись добавляют к зубным порошкам и пастам в качестве антимикробного и адсорбирующего средства.

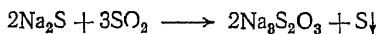
НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ

2.11. Натрия тиосульфат впервые получен еще в 1799 г. путем кипячения смеси раствора сульфита натрия с серой:

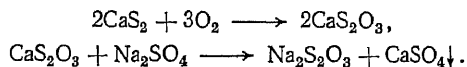


Этот способ используется и в настоящее время. Окончание процесса устанавливают по отрицательной реакции на сульфит-ион с раствором хлорида кальция (образование осадка $CaSO_3$). Затем отфильтровывают избыток серы и сгущают фильтрат до кристаллизации. Выкристаллизовывается кристаллогидрат $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$.

Источниками получения натрия тиосульфата могут служить сульфиды (Na_2S , CaS) и полисульфиды (CaS_2), которые подвергают окислению сернистым ангидридом:



или кислородом:



Фармакопейный препарат представляет собой кристаллогидрат (табл. 11).

Препарат дает характерные реакции на натрий (с. 20). Тиосульфат-ион обнаруживают по образованию опалесценции (вследствие выделения серы) и появлению запаха (сернистого ангидрида) при добавлении к раствору препарата соляной кислоты:

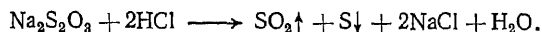
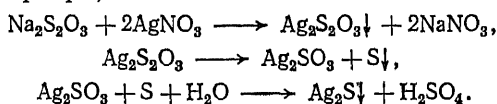


Таблица 1F

Свойства препарата натрия тиосульфата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Natrii thiosulfas — натрия тиосульфат $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ГФ X, ст. 441)	Бесцветные прозрачные кристаллы без запаха, солоновато-горького вкуса	Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте

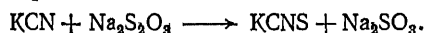
С избытком раствора нитрата серебра образуется белый осадок тиосульфата серебра, который быстро разлагается; осадок при этом желтеет, затем буреет и, наконец, становится черным (вследствие образования сульфида серебра):



Для количественного определения препарата используется окислительно-восстановительная реакция натрия тиосульфата с йодом, подробно рассмотренная на примере определения препарата йода (с. 16).

Хранят препарат в хорошо укуренной таре. Следует учитывать, что в сухом теплом воздухе препарат выветривается, во влажном слегка расплывается, а при 50 °С плавится в кристаллизационной воде.

Применяют натрия тиосульфат в качестве противотоксического и десенсибилизирующего средства. При отравлениях цианидами образуются менее токсичные роданиды:



При отравлении солями тяжелых металлов (ртути, мышьяка, таллия, свинца) образуются малорастворимые сульфиды. Йод восстанавливается до йодидов. При аллергических заболеваниях назначают натрия тиосульфат внутривенно в виде 10—30% растворов. Наружно препарат применяют для лечения чесотки по способу М. П. Демьяновича. Способ основан на активном противопаразитарном действии мелкодисперсной серы и сернистого ангидрида, образующихся при последовательном втирании в кожу вначале 60% раствора натрия тиосульфата, а затем 6% раствора соляной кислоты (уравнение реакции приведено на с. 30).

Текст-задание

- 2.1. Кислород и сера входят в ... подгруппу ... группы периодической системы. Они имеют на внешнем электронном слое по ... электрона и образуют с водородом и металлами ... ионы, проявляют активные ... свойства. Кислород в соединениях бывает, как правило ... валентным, сера — ... и ... валентной. В медицине применяют препараты ...
- 2.2. Кислород содержится в ... в количестве ... Он был открыт ... в Получают кислород из ... путем ... или из ... по схеме: ...
- 2.3. Препарат кислорода (...) по свойствам ..., растворим в Подлинность подтверждают по ..., отличают от азота закиси реакцией: Доброкачественность устанавливают по отсутствию примесей: ..., в основе испытаний использованы реакции: Количественное определение основано на ..., в приборе ... по реакции: Хранят кислород в ... под давлением отпускают в Применяют для ... при ... в виде
- 2.4. В ГФ X включены статьи на воду ... (...) и воду ... (...). Их подвергают испытаниям на наличие примесей Реакции на нитриты (нитраты) и аммиак основаны на ..., их уравнения Для испытания на пирогенность используют Хранят воду дистиллированную ..., воду для инъекций
- 2.5. Препараты перекиси водорода по ... можно классифицировать на ... (...) и ... (...). Их химические формулы: ..., ..., Содержат они соответственно ... ,

- ..., ... % перекиси водорода (магния). Твердые препараты (... , ...) при растворении в ... образуют .. в результате реакций: ...
- 2.6. Перекись водорода впервые получена ... в ... году из: ... Промышленный способ получения основан на ... окислении растворов ... по схеме: ... Магния перекись получают из .. по схеме: ... Процесс ведут до образования смеси, состоящей из ... и ... Другие способы основаны на ... Гидроперит получают сочетанием .. количеств и ... с добавлением консерванта ... по схеме: ...
- 2.7. В химическом отношении перекись водорода является ... кислотой, а также проявляет ... свойства. Растворы перекиси водорода устойчивы, однако наличие ... приводит к .. разложению. Наоборот, ряд веществ: ... являются ингибиторами ГФХ используют в качестве ингибитора ...
- 2.8. Подлинность препаратов перекиси водорода устанавливают по образованию ... соединений, окрашенных в ... и растворимых в Схема реакции: Ион магния в ... перекиси открывают с помощью реакции: ..., мочевины в гидроперите ... реакцией.
- 2.9. Для количественного определения препаратов перекиси используют ... или ... свойства, применяя . или ... метод. Уравнения реакций. ...
- 2.10. Хранят жидкие препараты перекиси водорода в ..., твердые в Применяют в качестве ... средства, разбавляя водой до ... % концентрации. Таблетка гидроперита соответствует ... мл ... % раствора перекиси. Магния перекись назначают при ... заболеваниях по ... Действие этого препарата обусловлено ...
- 2.11. Натрия тиосульфат (...), химическая структура: Получают из серы и ... по реакции: ... или путем окисления ... с помощью ... по схеме. ... Представляет собой ... кристаллы, ... вкуса, ... растворим в ..., нерастворим в Ион натрия обнаруживают по .. и реакцией: ..., а тиосульфат-ион — разложением ... (по реакции: ...) или осаждением Осадок постепенно меняет окраску от ... до ... вследствие образования: Количественное определение основано на ... свойствах тиосульфат-иона. Схема реакции: Хранят в ...; при доступе воздуха происходит Применяют внутрь в качестве ... и ... средства. наружно для лечения ... по способу ..., сущность которого ...

Глава 3. ПЯТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

3.1. Все элементы главной подгруппы пятой группы периодической системы (азот, фосфор, мышьяк, сурьма и висмут) в виде различных неорганических и элементоорганических соединений применяются в медицинской практике.

Атомы элементов этой подгруппы на внешнем электронном слое имеют по пять электронов, поэтому в кислородных соединениях они максимально пятивалентны, а в соединениях с водородом проявляют только валентность, равную трем. В соединениях с другими элементами азот, фосфор, сурьма и висмут могут проявлять переменную валентность.

В целом элементы этой подгруппы характеризуются как неметаллы, однако с возрастанием порядкового номера металлические свойства у них нарастают. Если азот типичный неметалл, сурьма и мышьяк проявляют в соединениях амфотерные свойства, то у висмута металлические свойства значительно превосходят неметаллические.

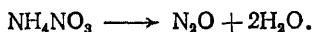
Применение в медицинской практике неорганических соединений элементов пятой группы обусловлено их химическими свойствами. Переменная валентность создает возможность участия этих элементов в окислительно-восстановительных процессах, происходящих в организме. Кроме того, мышьяк, сурьма, висмут обладают способностью избирательно фиксироваться на микроорганизмах и подавлять их жизнедеятельность.

ПРЕПАРАТЫ СОЕДИНЕНИЙ АЗОТА

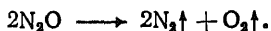
3.2. Из многочисленных неорганических соединений азота наиболее широко применяют в медицинской практике его соединение с водородом — аммиак в виде водного 10% раствора, а также кислородные соединения: азота закись — газ, натрия нитрит — кристаллическое вещество.

Азота закись

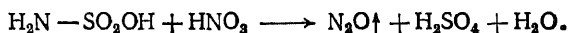
3.3. Азота закись впервые получена Пристли в 1776 г., физиологическое действие установлено Дэви. Получают препарат термическим разложением нитрата аммония при температуре 200—240 °С:



Необходимо строго поддерживать температурный режим, так как при более низкой температуре происходит образование аммиака, окиси и двуокиси азота. При температуре выше 300 °С идет очень бурное разложение и может возникнуть взрыв (!), так как разлагается не только соль, но и азота закись с образованием азота и кислорода:



Более чистый продукт можно получить путем нагревания смеси сульфаминовой кислоты с 73% раствором азотной кислоты:



Полученную азота закись сжижают при 150—225 атм и разливают в баллоны.

Азота закись — один из немногих газообразных фармакопейных препаратов (табл. 12).

Таблица 12

Свойства азота закиси

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Nitrogenium oxudulatum — азота закись N ₂ O (ГФ X, ст. 455)	Бесцветный газ, тяжелее воздуха, характерного запаха, сладковатого вкуса	Один объем азота закиси растворяется приблизительно в 2 объемах воды при 15—20 °С. Легко растворяется в спирте, эфире

При выполнении испытаний азота закиси необходимо соблюдать ряд условий (см. ГФ X, с. 466).

Азота закись поддерживает горение, поэтому лучинка, внесенная в сосуд, наполненный препаратом, вспыхивает ярким пламенем. Для отличия от кислорода, который дает аналогичную реакцию, смешивают азота закись с равным объемом окиси азота. Не должен появляться красный дым. Этими испытаниями подтверждают подлинность препарата.

В соответствии с требованиями ГФ X в препарате не допускается примесей окиси и двуокиси углерода, мышьяковистого и фосфористого водорода, сероводорода, галогенов, восстанавливающих и окисляющих веществ, оснований и кислот. Содержание неконденсирующихся газов должно быть не более 5%.

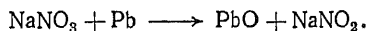
Высокие требования, предъявленные к чистоте препарата обусловлены тем, что его применяют в больших количествах для ингаляционного наркоза.

Хранят азота закись в баллонах объемом 10 л, окрашенных в серый цвет.

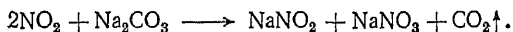
Применяют смесь 80% азота закиси и 20% кислорода для ингаляционного (масочного и интратрахеального) наркоза в хирургической практике, для обезболивания родов и в хирургической стоматологии.

Натрия нитрит

3.4. Получают препарат путем восстановления расплавленного натрия нитрата свинцом:



Промышленный способ получения натрия нитрита основан на использовании отходов производства азотной кислоты. Двоокись азота поглощают раствором натрия карбоната:



Полученную смесь солей разделяют фракционной перекристаллизацией. Вначале кристаллизуется натрия нитрат (так как он труднее, чем нитрит, растворим в воде).

После тщательной очистки от примесей получают фармакопейный препарат (табл. 13).

Таблица 13

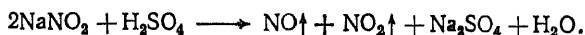
Свойства натрия нитрита

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Natri nitris — натрия нитрит NaNO_2 (ГФ X, ст 434)	Белые или со слабо-желтым оттенком гигроскопические кристаллы	Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте

Водные растворы препарата имеют слабощелочную реакцию (рН 9,0) и характеризуются наличием как окислительных, так и восстановительных свойств. Последние используют для испытаний подлинности и количественного определения

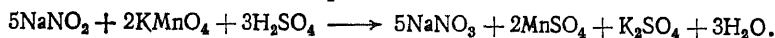
Препарат дает положительные реакции на ион натрия (с. 16). Для обнаружения нитрит-иона ГФ X рекомендует три испытания.

Растворы препарата дают положительную реакцию с дифениламином в кислой среде (с. 26). От действия разведенной серной кислоты растворы препарата разлагаются с выделением красно-бурых паров двоокиси азота:

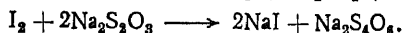
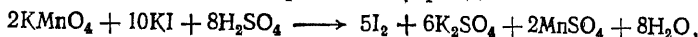


При действии на кристаллы антипирина 2 каплями разведенной соляной кислоты и раствора натрия нитрита появляется зеленое окрашивание (с. 258).

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



Процесс протекает в течение 20 мин, после чего избыток калия перманганата определяют йодометрически (при добавлении калия йодида):



Хранят с предосторожностью (список Б). Учитывая, что препарат гигроскопичен и легко окисляется на воздухе, хранить его следует в темном месте, в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла. При несоблюдении условий хранения препарат расплывается и желтеет (вследствие выделения двоокиси азота).

Натрия нитрит применяют как коронарорасширяющее средство при стенокардии, а также как противоядие при отравлениях метгемоглобин-

образующими веществами (цианиды и др.). Назначают внутрь (по 0,1—0,2 г на прием), подкожно и внутривенно в виде 1% раствора. Высшие дозы (внутри): разовая 0,3 г, суточная 1 г.

ПРЕПАРАТЫ СОЕДИНЕНИЙ МЫШЬЯКА

3.5. Соединения мышьяка были известны арабским химикам в VIII веке, а в IX веке Авиценна описал белый мышьяк (мышьяковистый ангидрид).

Соединения мышьяка довольно широко распространены в природе, но в очень малых количествах. В земной коре содержится около 0,0005% мышьяка. Известно свыше 120 минералов, содержащих мышьяк обычно в сочетании с благородными и цветными металлами. В природе мышьяк содержится в виде сульфидов и сульфоарсенидов. Месторождения руд мышьяка в нашей стране расположены в Восточной Сибири, на Кавказе и в Средней Азии. Они содержат от 2—3 до 50% мышьяка.

Из многочисленных неорганических соединений мышьяка чаще всего применимы в медицине окислы и соли кислот, в которых мышьяк проявляет валентность равную трем и пяти.

Мышьяковистому ангидриду As_2O_3 соответствует мышьяковистая H_3AsO_3 или чаще метамышьяковистая $HAsO_2$ кислота, которым соответствуют соли — арсениты.

Мышьяковому ангидриду As_2O_5 соответствует мышьяковая (ортомышьяковая) кислота H_3AsO_4 , которая образует три ряда солей (арсенатов): Na_3AsO_4 , Na_2HAsO_4 и NaH_2AsO_4 .

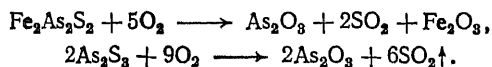
3.6. В ГФ X включены два препарата соединений мышьяка: мышьяковистый ангидрид и натрия арсенат (табл. 14).

Таблица 14

Свойства препаратов соединений мышьяка

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Acidum arsenicosum anhydricum — мышьяковистый ангидрид As_2O_3 (ГФ X, ст. 5)	Тяжелые белые стекловидные или фарфоровидные куски часто слоистого строения, с раковистым изломом или тяжелый белый порошок	Очень медленно растворим в 68—80 частях воды, легко растворим в соляной кислоте, глицерине, а также в растворах едких и углекислых щелочей
Natrii arsenas — натрия арсенат $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$ (ГФ X, ст. 422)	Бесцветные, выветривающиеся на воздухе кристаллы без запаха	Легко растворим в воде, очень мало — в спирте

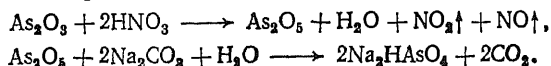
Мышьяковистый ангидрид встречается в природе в виде минералов арсенолита и клодетита. Его можно также получить путем обжига минералов: мышьяковистого колчедана—арсенопирита $Fe_2As_2S_2$ и аурипигмента As_2S_3 :



Образующийся мышьяковистый ангидрид возгоняется и улавливается в специальных сборниках (уловителях). Для очистки его перекристаллизовывают, растворяя в растворе аммиака и осаждая разведенной соляной кислотой.

Мышьяковистый ангидрид служит источником получения натрия арсената (двузамещенного). Процесс получения основан на окислении

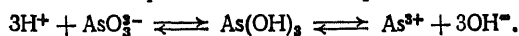
азотной кислотой мышьяковистого ангидрида до мышьякового ангидрида. Последний затем растворяют в карбонате натрия:



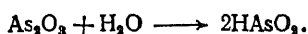
Неоднородность физических свойств мышьяковистого ангидрида обусловлена тем, что он встречается в виде двух аллотропных модификаций: аморфно-стекловидной и кристаллическо-фарфоровидной. Обе модификации различаются растворимостью в воде: кристаллическая менее растворима (1:80), чем аморфная (1:25). Поэтому в ГФ X указан интервал растворимости препарата в воде (68—80 частей).

Особенность физических свойств натрия арсената заключается в том, что, как и другие кристаллогидраты, он при температуре 57 °С растворяется в кристаллизационной воде, которую теряет при 100 °С. При нагревании обезвоживается, превращаясь при 230 °С в метаарсенат натрия (NaAsO_3), мышьяковистый ангидрид или арсениты.

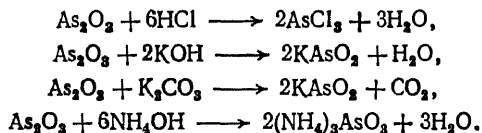
Относительно химических свойств мышьяковистый ангидрид является амфотерным соединением. В водных растворах он диссоциирует с образованием ионов водорода и ионов гидроксила:



Диссоциация по кислотному типу в растворе преобладает. Мышьяковистая кислота в свободном виде не встречается. В водном растворе образуется метамышьяковистая кислота:



Растворимость препарата в кислотах и щелочах является следствием его амфотерных свойств:



Водные растворы натрия арсената имеют щелочную реакцию (вследствие гидролиза).

3.7. Соединения мышьяка дают два типа химических реакций: реакции осаждения (ионов трехвалентного As^{3+} и пентавалентного As^{5+} мышьяка; арсенит — AsO_3^{3-} или арсенат-ионов AsO_4^{3-}) и реакции окисления-восстановления.

Различие в результатах реакций используют для распознавания соединений трех- и пентавалентного мышьяка (табл. 15). Эти химические реакции положены в основу испытаний подлинности мышьяковистого ангидрида и натрия арсената.

Для испытания подлинности мышьяковистого ангидрида ГФ X рекомендует использовать его свойство возгоняться и сублимироваться (испытание выполняют только под тягой!). Подлинность препарата можно подтвердить реакциями на ион трехвалентного мышьяка (см. табл. 15). В ГФ X для этого рекомендуются две реакции: с раствором сульфида натрия и с раствором нитрата серебра.

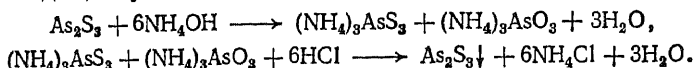
Натрия арсенат дает положительные реакции на ион натрия (с. 20). Для установления арсенат иона ГФ X рекомендует реакции образования арсената серебра и магний-аммоний арсената. Для этого могут быть использованы и другие реакции на соединения пентавалентного мышьяка (см. табл. 15).

Препараты подвергают испытанию на доброкачественность. Недопустимо наличие в мышьяковистом ангидриде примеси сульфида мышьяка. Для обнаружения последнего к аммиачному раствору препарата

Реакции распознавания соединений трех- и пятивалентного мышьяка

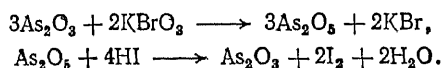
Реактив	Соединения трехвалентного мышьяка		Соединения пятивалентного мышьяка	
	результат реакции	уравнения реакций	результат реакции	уравнения реакций
Сероводород (газ)	В кислой среде на холоде тотчас выпадает ярко-желтый осадок, растворимый в щелочах, сульфиде аммония	$\text{As}_2\text{O}_3 + 6\text{HCl} \rightleftharpoons 2\text{AsCl}_3 + 3\text{H}_2\text{O}$ $2\text{AsCl}_3 + 3\text{H}_2\text{S} \longrightarrow \text{As}_2\text{S}_3\downarrow + 6\text{HCl}$ $2\text{H}_3\text{AsO}_3 + 3\text{H}_2\text{S} \longrightarrow \text{As}_2\text{S}_3\downarrow + 6\text{H}_2\text{O}$	В кислой среде реакция идет медленно в две фазы; для ускорения необходимо нагреть смесь до 70—80 °С. Образуется желтый осадок	$\text{Na}_3\text{AsO}_4 + \text{H}_2\text{S} \longrightarrow \text{Na}_3\text{AsO}_3 + \text{S}\downarrow + \text{H}_2\text{O}$ $2\text{Na}_3\text{AsO}_3 + 6\text{HCl} + 3\text{H}_2\text{S} \longrightarrow \text{As}_2\text{S}_3\downarrow + 6\text{NaCl} + 6\text{H}_2\text{O}$
Раствор нитрата серебра	Из нейтральных растворов выпадает желтый осадок, растворимый в азотной кислоте и растворе аммиака	$\text{Na}_3\text{AsO}_3 + 3\text{AgNO}_3 \longrightarrow \text{Ag}_3\text{AsO}_3\downarrow + 3\text{NaNO}_3$	Выпадает осадок шоколадного цвета, растворимый в азотной кислоте и растворе аммиака	$\text{Na}_2\text{HAsO}_4 + 3\text{AgNO}_3 \longrightarrow \text{Ag}_3\text{AsO}_4\downarrow + 2\text{NaNO}_3 + \text{HNO}_3$
Магнезиальная смесь	Осадок не образуется		Выпадает белый кристаллический осадок магний-аммоний арсената	$\text{Na}_2\text{HAsO}_4 + \text{MgSO}_4 + \text{NH}_4\text{OH} \longrightarrow \text{MgNH}_4\text{AsO}_4 + \text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$
Раствор молибдата аммония	Осадок не образуется		Выпадает желтый кристаллический осадок арсеномолибдата аммония	$\text{Na}_2\text{HAsO}_4 + 12(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4 + 23\text{HNO}_3 \longrightarrow (\text{NH}_4)_3\text{AsO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3\downarrow + 21\text{NH}_4\text{NO}_3 + 2\text{NaNO}_3 + 12\text{H}_2\text{O}$
Раствор йода	Раствор йода обесцвечивается в присутствии гидрокарбоната натрия	$\text{As}_2\text{O}_3 + 2\text{I}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{As}_2\text{O}_5 + 4\text{HI}$ $4\text{HI} + 4\text{NaHCO}_3 \longrightarrow 4\text{NaI} + 4\text{CO}_2\uparrow + 4\text{H}_2\text{O}$	Раствор йода не обесцвечивается	
Раствор йодида калия	Окраска раствора не изменяется		В кислой среде появляется желтое окрашивание	$4\text{KI} + 8\text{HCl} + 2\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \longrightarrow \text{As}_2\text{O}_3 + 4\text{KCl} + 4\text{NaCl} + 2\text{I}_2 + 5\text{H}_2\text{O}$

добавляют избыток соляной кислоты. При этом не должно выпадать желтого осадка, обусловленного наличием сульфидов:

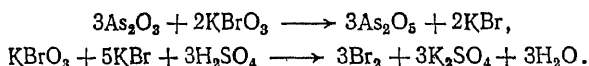


В натрия арсенате устанавливают отсутствие или предельное содержание примесей арсенидов, карбонатов, нитратов, хлоридов, сульфатов.

3.8. Восстановительные свойства мышьяковистого ангидрида (трехвалентного мышьяка) или окислительные свойства мышьякового ангидрида (пятивалентного мышьяка) лежат в основе способов количественного определения этих препаратов. Химическая сущность взаимобратимых процессов, происходящих при этом, заключается в следующем:

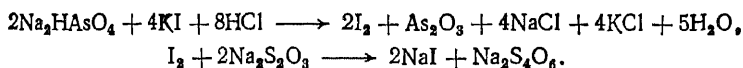


Количественное определение мышьяковистого ангидрида по ГФ X выполняют броматометрическим методом. Эквивалентную точку устанавливают по обесцвечиванию индикатора (метилового красного), которое происходит за счет выделившегося свободного брома от избытка титрованного раствора бромата калия:



Для количественного определения можно также использовать восстановительные свойства мышьяковистого ангидрида, которые он проявляет при взаимодействии с титрованным раствором йода в присутствии гидрокарбоната натрия. (химизм приведен в табл. 15).

Количественное определение натрия арсената выполняют йодометрическим методом, используя окислительные свойства препарата. Оттитровывают эквивалентное количество йода, выделившегося при окислении йодида калия натрия арсенатом:



3.9. Хранят препараты соединений мышьяка по списку А (под замком), в хорошо укупоренных банках. В том же шкафу хранят все приборы, необходимые для отпуска препаратов. Для получения порошка мышьяковистого ангидрида куски препарата смачивают 95% спиртом, осторожно растирают в фарфоровой ступе и сушат порошок на воздухе. Следует учитывать, что при неправильном хранении натрия арсенат теряет кристаллизационную воду, содержание мышьяка возрастает и может превысить допустимую дозу.

Применяют мышьяковистый ангидрид наружно как некротизирующее средство при кожных заболеваниях и в стоматологической практике. Внутрь назначают в качестве тонизирующего средства по 1 мг в виде пилюль при малокровии, истощении, неврастении. Входит в состав мышьяковистых таблеток (содержащих 1 мг мышьяковистого ангидрида и 0,025 г железа сульфата закисного).

Высшие дозы препарата (внутрь): разовая 0,005 г, суточная 0,015 г.

Натрия арсенат также применяют в качестве общеукрепляющего и тонизирующего средства, но подкожно от 0,2 до 1 мл 1% водного раствора. Для лечения хронических лейкозов назначают по 1—2 мл 1% раствора натрия арсената в течение 4—6 нед.

Высшие дозы (под кожу) разовая 0,01 г, суточная 0,02 г.

В дозах, превышающих допустимые ГФ X, соединения мышьяка вызывают отравление, симптомы которого: упадок сил, мышечная слабость и смерть от паралича (в дозах около 0,1 г мышьяковистого ангидрида).

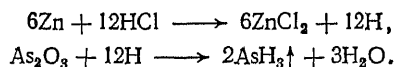
ОБНАРУЖЕНИЕ ПРИМЕСИ МЫШЬЯКА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

3.10. Токсическое действие соединений мышьяка на организм человека вызывает необходимость тщательной проверки наличия их примесей в лекарственных препаратах. Источниками примесей соединений мышьяка могут служить исходное сырье, растворители, аппаратура, используемые в процессе производства препаратов.

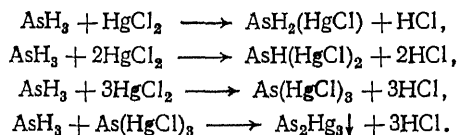
Многочисленные способы обнаружения примеси мышьяка (метод Марша, реакции Буго — Тиле, Гутцайта, Зангера — Блека, Беттендорфа) основаны на восстановлении его соединений до элементарного мышьяка или до мышьяковистого водорода AsH_3 .

В ГФ X принято два варианта определения примеси мышьяка в лекарственных препаратах: реакция Зангера — Блека и реакция Буго — Тиле (подробное описание методик обоих вариантов приведено в ГФ X, с. 753).

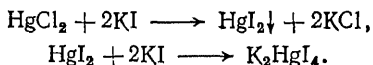
Химическая сущность реакции Зангера — Блека (способ 1) заключается во взаимодействии соединений мышьяка с водородом в специальном приборчике (в момент его выделения при реакции между цинком и соляной кислотой). В результате этой реакции происходит восстановление мышьяка (содержащегося в испытуемом препарате) до мышьяковистого водорода:



Последний проходит слой ваты, пропитанной ацетатом свинца, и освобождается от примеси сероводорода. Затем мышьяковистый водород, соприкасаясь с бумагой, пропитанной дихлоридом ртути (сулемы), окрашивает ее в зависимости от концентрации мышьяка в оранжевый или желтый цвет. При этом образуется несколько соединений:



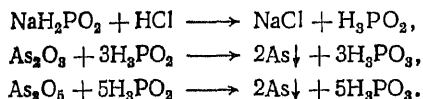
С помощью этой реакции можно обнаружить в реакционной смеси 0,001 мг мышьяка. Предел чувствительности реакции можно повысить до 0,0005 мг, если обрабатывать бумагу раствором калия йодида. Происходит «проявление» окраски, обусловленное взаимодействием избытка дихлорида ртути с йодидом калия:



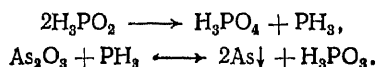
Образующийся вначале дийодид ртути вызывает покраснение бумаги, быстро исчезающее вследствие перехода в комплексное бесцветное соединение (тетрайодмеркуроат калия). После промывания в воде и высушивания на бумаге остается буровато-коричневое окрашивание (As_2Hg_3), интенсивность которого зависит от концентрации примеси мышьяка. Реакция Зангера — Блека не дает возможности обнаружить примесь мышьяка в присутствии соединений сурьмы, фосфора, солей тяжелых металлов, сульфид- и сульфит-ионов.

Этот недостаток отсутствует у реакции Буго — Тиле (способ 2 по ГФ X), которая менее чувствительна (0,01 мг), но позволяет обнару-

жить примесь мышьяка в присутствии указанных веществ. Химическая сущность этого способа заключается в восстановительных свойствах натриевой соли фосфорноватистой кислоты (гипофосфита натрия). Последняя восстанавливает в кислой среде соединения мышьяка (независимо от их валентности) до свободного мышьяка. Фосфорноватистая кислота при этом окисляется до фосфорисгой, и в зависимости от содержания примеси мышьяка появляется бурое окрашивание или бурый осадок:

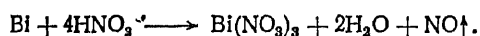


Процесс восстановления мышьяка идет в две стадии:

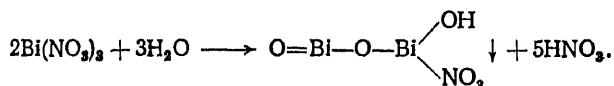


ПРЕПАРАТЫ СОЕДИНЕНИЙ ВИСМУТА

3.11. Висмута нитрат основной получают путем растворения свободного от примесей металлического висмута в концентрированной азотной кислоте:

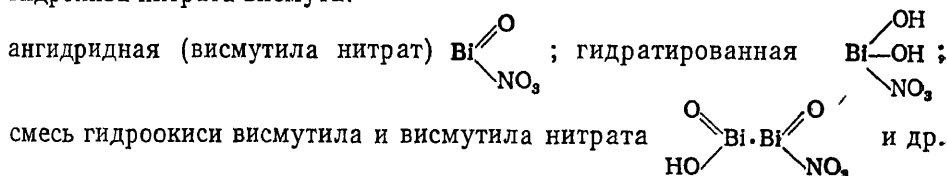


Водные растворы нитрата висмута гидролизуются с образованием нерастворимой в воде соли висмута нитрата основного. Особенно быстро процесс гидролиза идет в кипящей воде:



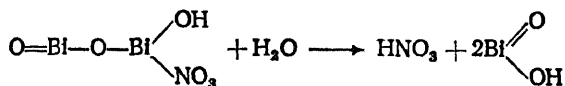
Осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат при 30 °С.

Химический состав висмута нитрата основного непостоянен и зависит от технологии получения. Указанная структура в наибольшей степени соответствует фармакопейному препарату. Однако в нем могут содержаться примеси и других форм основных солей различной степени гидролиза нитрата висмута:



Кроме того, препарат адсорбирует в небольших количествах примесь нитрата висмута $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ и гидроокиси висмута $\text{Bi}(\text{OH})_3$.

Фармакопейный препарат (табл. 16), смоченный водой, окрашивает синюю лакмусовую бумагу в красный цвет, вследствие гидролиза с образованием азотной кислоты и гидроокиси висмутила:



При растворении в кислотах происходит процесс, обратный получению препарата из средней соли:

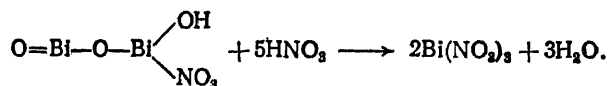
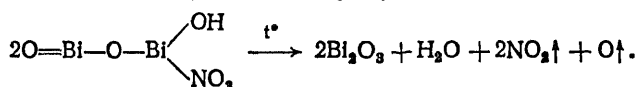


Таблица 16

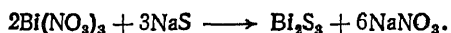
Свойства препарата висмута нитрата основного

Название препарата	Описание	Растворимость
Bismuthi subnitras — висмута нитрат основной (ГФ X, ст. 107)	Белый аморфный или мелкокристаллический порошок	Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в азотной и соляной кислотах

Подлинность препарата устанавливают прокаливанием. Происходит термическое разложение с образованием желто-бурых паров (двуокись азота) и желтого остатка (окись висмута):

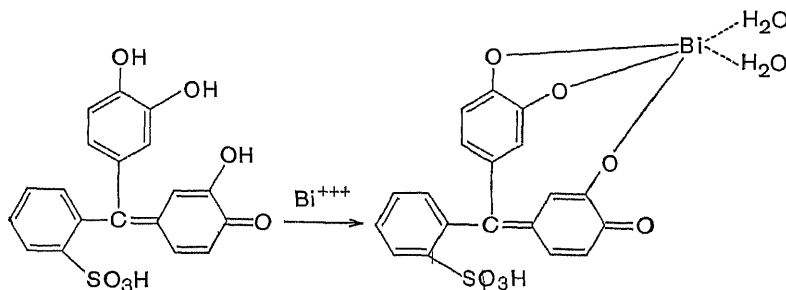


При добавлении сульфида натрия к раствору препарата в минеральной кислоте появляется коричнево-черная окраска (сульфид висмута):

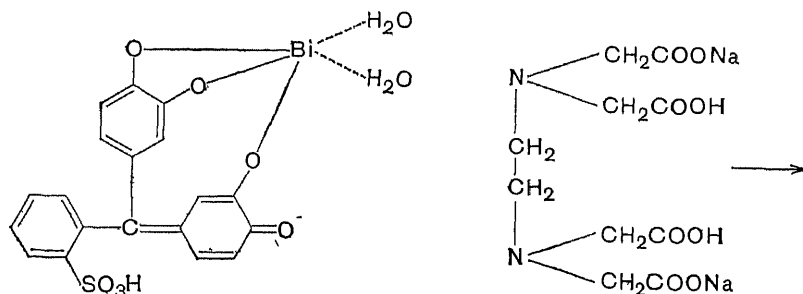


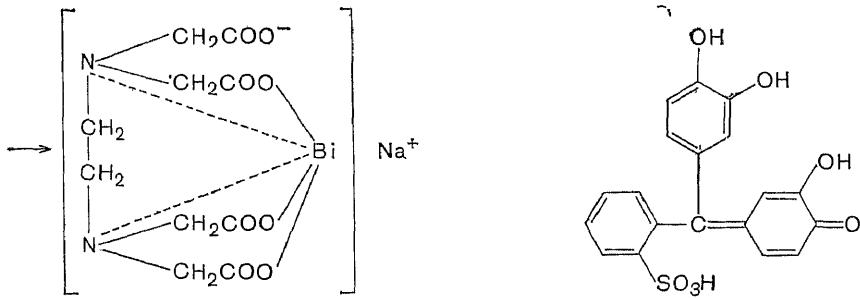
Количественное определение проводят титрованием навески препарата, растворенной в нагретой азотной кислоте, 0,05 М раствором трилона Б в присутствии индикатора пирокатехинового фиолетового (до перехода синей окраски раствора в желтую).

Индикатор пирокатехиновый фиолетовый образует с ионами висмута хорошо растворимое в воде, окрашенное в синий цвет, комплексное соединение:



Трилон Б (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) при титровании разрушает комплекс индикатора с висмутом и образует с ним более прочный комплекс, не имеющий окраски, растворимый в воде. В эквивалентной точке выделяется свободный индикатор, который придает раствору соответствующую окраску:





Учитывая непостоянство состава препарата, расчет содержания производят по окиси висмута, которой должно быть 79—82%.

Хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. При доступе влаги и света препарат постепенно гидролизруется с образованием азотной кислоты и окислов азота.

Применяют висмута нитрат основной как вяжущее и отчасти антисептическое средство при желудочно-кишечных заболеваниях (по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день). Назначают также наружно в 5—10% мазях, присыпках при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых.

Текст-задание

- 3.1. В медицинской практике применяют ... соединения элементов главной подгруппы пятой группы: ... Эти элементы в соединениях с кислородом имеют валентность ..., с водородом — ..., с другими элементами — Азот в соединениях проявляет ... свойства, сурьма и мышьяк ..., а висмут Фармакологическое действие обусловлено способностью ... участвовать в ... процессах и оказывать ... влияние на
- 3.2. Неорганические препараты соединений азота ..., ..., по физическим свойствам представляют собой Они отличаются друг от друга по
- 3.3. Азота закись (...) получают путем ... по реакции: Нарушение температурного режима приводит к Другой способ получения основан на реакции: По свойствам представляет Растворим в ... и При выполнении испытаний азота закиси соблюдают условия: Подлинность устанавливают с помощью Отличают от кислорода по отсутствию В препарате не допускается наличие примесей Хранят азота закись в ..., применяют для
- 3.4. Натрия нитрит (...) получают из ... по реакции: Промышленный способ получения основан на ... по схеме: По свойствам представляет ... кристаллы, ... растворимые в ..., трудно растворимые в Водные растворы проявляют ... свойства. Ион натрия обнаруживают с помощью .. или по Нитрит-ион ГФ X рекомендует обнаруживать тремя способами: Испытания основаны на следующих реакциях: Количественное определение основано на ... свойствах натрия нитрита и реакциях:
Хранят по списку ... в..., при несоблюдении условий хранения Применяют как ... и как ... по Вышие дозы
- 3.5. Соединения мышьяка были известны уже в ... веке. Земная кора содержит ... мышьяка в виде ... минералов, главным образом соединений В нашей стране месторождения расположены Медицинское значение имеют ... и ..., в которых мышьяк проявляет валентность равную ... или Ангидриды и соответствующие им кислоты и соли имеют химическое строение:
- 3.6. В ГФ X включены два препарата соединений мышьяка: (...) ... и (...) В природе ... встречается в виде минералов: Получают мышьяковистый ангидрид из ... с помощью реакций: ... , очистку производят путем Натрия арсенат получают путем ... используя реакции: По физическим свойствам препараты ..., их растворимость Особенности физических свойств мышьяковистого ангидрида и натрия арсената обусловлены ..., а химические свойства
- 3.7. Препараты соединений мышьяка дают ... типа химических реакций: ... и ..., которые используют для Для их выполнения применяют реактивы: ..., ..., ..., ..., в результате происходят следующие реакции: ..., ..., ..., Испытания на подлинность основаны на ..., испытания доброкачественности
- 3.8. В основе способов количественного определения препаратов мышьяка использованы реакции ...; их химическая сущность: Способ определения по ГФ X мышьяковистого ангидрида основан на ... по реакции: ... , натрия арсената — ... по реакции:
- 3.9. Хранят препараты мышьяка в ..., по списку Порошкование мышьяковистого ангидрида выполняют Натрия арсенат в негерметичной упаковке те-

- ряет ... , что ведет к ... Применяют мышьяковистый ангидрид наружно как ... , внутрь — как ... по ... , в виде ... Натрия арсенат назначают ... в виде ... по Вышие дозы препаратов. разовая суточная Более высокие дозы вызывают
- 3.10 Обнаружение примесей мышьяка в препаратах ГФ X рекомендовано выполнять двумя способами: ... и Химическая сущность первого из них обусловлена реакциями: В основе второго способа реакции: Чувствительность первого способа ... мг, второго ... мг мышьяка.
- 3.11. Висмута нитрат основной (..) получают путем ... по схеме: Состав висмута нитрата основного Он зависит от ... и может содержать примеси: По свойствам препарат представляет ... порошок, нерастворим в ... и Окрашивает ... лакмусовую бумагу в ... цвет вследствие реакции. Легко растворим в ... с образованием ... по реакции: Подлинность препарата устанавливают путем ... разложения с образованием ... и по реакции с сульфидом натрия: Количественное определение по ГФ X выполняют ... методом с индикатором Сущность методики заключается в Индикатор и титрант вступают в следующие реакции Хранят препарат в ... , при доступе влаги и света происходит Применяют как ... , при Назначают внутрь по ... , наружно

Глава 4. ЧЕТВЕРТАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

4.1. В главную подгруппу четвертой группы входят элементы углерод, кремний, германий, олово и свинец. Элементы этой подгруппы имеют на внешнем электронном слое по четыре электрона, поэтому в соединениях проявляют максимальную валентность, равную четырем, как к электроположительным, так и к электроотрицательным ионам. Помимо четырехвалентных, они могут образовывать также двухвалентные соединения, причем эта способность нарастает с увеличением массы атома элементов. В той же последовательности (от углерода к свинцу) нарастают металлические свойства элементов этой подгруппы.

В медицинской практике применяют углерод (активированный уголь) и соединения углерода: натрия гидрокарбонат, калия и лития карбонаты. Из соединений кремния в фармацевтической и медицинской практике используют тальк, белую глину, магнезия трисиликат. Применяют также соединения свинца (свинца окись, свинца ацетат, раствор свинца ацетата основного).

ПРЕПАРАТЫ УГЛЕРОДА И ЕГО СОЕДИНЕНИИ

4.2. Углерод — широко распространенный в природе элемент. Он встречается в свободном виде (графит, алмаз), входит в состав различных минералов, главным образом в виде карбонатов. В воздухе содержится в виде углекислоты (около 0,03% по объему), является составной частью всех органических соединений.

Активированный уголь

Уголь получают при сжигании органических веществ при слабом давлении в воздухе. При сжигании различных древесных пород (обычно березовых или хвойных деревьев) получают древесный уголь — *Carbo ligni*. Он содержит около 90% углерода. При обжиге обезжиренных костей, крови и остатков животных получают животный уголь — *Carbo animalis*. Он содержит лишь 7—10% углерода и до 80% золы (в основном фосфата кальция). Для очистки от золы животный уголь обрабатывают кислотами, промывают водой, после чего количество золы в нем уменьшается до 5—6%, а углерода повышается до 90%.

Для получения активированного угля, применяемого в медицинской практике, древесный или животный уголь подвергают обработке перегретым паром (при 800°C). В результате удаляются смолистые веще-

ства, повышается пористость угля, а следовательно повышается его адсорбционная способность.

Активированный уголь обладает очень высокой адсорбционной способностью. Она обусловлена наличием в нем ультрапор, невидимых в микроскоп, диаметром 10^{-7} — 10^{-8} см. Адсорбционная поверхность 1 г активированного угля высокого качества достигает 1000 м^2 . Это его свойство нашло применение при создании противогаза.

Адсорбционные свойства активированного угля используются в препаративной химии, химической промышленности и т. д. Он адсорбирует на своей поверхности самые разнообразные вещества: алкалоиды, фенолы, спирты, красители, ионы тяжелых металлов и др.

4.3. Препарат, содержащий большой процент углерода (около 90%), — активированный уголь применяется в медицинской практике (табл. 17).

Таблица 17

Свойства активированного угля

Название препарата	Описание	Растворимость
Carbo activatus — уголь активированный С (ГФ X, ст. 134)	Черный порошок без запаха и вкуса	Практически нерастворим в обычных растворителях

Высокие требования предъявляет ГФ X к чистоте препарата, так как он назначается для внутреннего применения в больших дозах. Устанавливаются нейтральность водного извлечения из препарата, содержание необугливающих веществ, растворимых в воде (не более 1%), в разведенной соляной кислоте (не более 3%). В препарате не допускается содержание сульфидов и цианидов. Нормируется допустимое количество примесей хлоридов (0,008%), сульфатов (0,02%), тяжелых металлов (0,001%), железа (0,01%), мышьяка (0,0001%), а также степень измельчения, потеря массы при высушивании (не более 10%), остаток после прокаливания (не более 4%).

Качество активированного угля обусловлено его адсорбционной способностью, которая по ГФ X устанавливается с помощью 0,15% раствора метиленового синего. Указанный раствор (16 мл) смешивают с 0,1 г высушенного при 120°C до постоянной массы угля, взбалтывают в течение 5 мин и фильтруют. Препарат соответствует требованиям ГФ X, если фильтрат становится бесцветным или почти бесцветным.

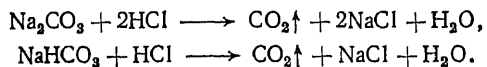
Хранят препарат в хорошо закупоренной таре, в сухом месте, чтобы предостеречь от избыточной влажности.

Применяют активированный уголь в качестве адсорбирующего средства при диспепсии, метеоризме, пищевых интоксикациях, отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов и другими веществами. Назначают при метеоризме внутрь по 1—2 г 3—4 раза в день, а при отравлениях по 20—30 г на один прием в виде взвеси в воде. Таблетки, содержащие 0,5 г активированного угля (*Carboleum*), более удобны для применения при желудочно-кишечных заболеваниях, но адсорбционная активность их несколько уменьшается из-за присутствия наполнителей (сахара, крахмала).

Карбонаты и гидрокарбонаты

4.4. В медицинской практике нашли применение соли щелочных металлов (лития, калия, натрия) угольной кислоты. Двухосновная угольная кислота образует два ряда солей: средние (карбонаты) и кислые (гидрокарбонаты или бикарбонаты).

Испытание на подлинность и количественное определение препаратов карбонатов и натрия гидрокарбоната основаны на химической реакции разложения карбонат- или гидрокарбонат-иона минеральной кислотой:



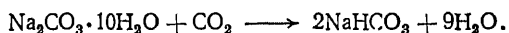
Эта же реакция лежит в основе применения натрия гидрокарбоната в медицинской практике в качестве антацидного (нейтрализующего кислоту) средства. Таким образом, единый химический процесс лежит в основе как испытаний, так и физиологического действия гидрокарбоната натрия.

Чрезвычайно важно уметь быстро в условиях аптеки отличить натрия гидрокарбонат от натрия карбоната, учитывая сходство их физических и химических свойств. Наиболее просто это можно установить путем прибавления индикатора фенолфталеина к раствору соли. При этом 0,1 н. растворы карбонатов приобретают красное окрашивание, а аналогичный раствор натрия гидрокарбоната остается бесцветным или становится слабозеленым.

Для отличия от карбонат-иона ГФ X рекомендует реакцию образования белого осадка при действии насыщенным раствором магния сульфата. Гидрокарбонат-ион образует осадок только при кипячении смеси, а карбонат-ион при обычной температуре. Испытание основано на образовании магния карбоната основного (с. 52).

4.5. Из соединений этой группы в ГФ X включен препарат натрия гидрокарбонат (табл. 18).

Он был открыт в 1801 г. Валентином Розе. Получают его при насыщении очищенного кристаллического карбоната натрия углекислым газом:



Для окончательной очистки препарат перекристаллизовывают из геплой воды (60 °С), насыщенной углекислым газом.

Физические свойства и испытания натрия гидрокарбоната идентичны общим свойствам и испытаниям карбонатов и гидрокарбонатов (см. табл. 18).

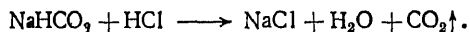
Таблица 18

Свойства препарата натрия гидрокарбоната

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Natrii hydrocarbonas — натрия гидрокарбонат NaHCO ₃ (ГФ X, ст. 430)	Белый кристаллический порошок без запаха, солонощелочного вкуса	Растворим в воде, практически нерастворим в спирте

Водные растворы имеют слабощелочную реакцию. Постепенно, особенно при взбалтывании и нагревании растворов, натрия гидрокарбонат переходит (при 70 °С) в двойную соль Na₂CO₃·NaHCO₃, а при 110 °С почти нацело превращается в натрия карбонат Na₂CO₃. Это следует иметь в виду при приготовлении и хранении растворов препарата.

Подлинность препарата устанавливают по наличию иона натрия (с. 20). Гидрокарбонат-ион обнаруживают по реакции разложения разведенной кислотой с выделением пузырьков газа:



Для количественного определения по ГФ X навеску препарата растворяют в свежепрокипяченной и охлажденной воде (воду кипятят с

целью удаления растворенной углекислоты) и титруют раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый).

Хранят натрия гидрокарбонат в хорошо закупоренных банках. Препарат устойчив в сухом воздухе, но во влажном медленно теряет углекислоту и переходит в натрия карбонат.

Применяют в качестве антацидного средства внутрь в виде порошков, таблеток, щелочных и соляно-щелочных минеральных вод при повышенной кислотности желудочного сока и других желудочно-кишечных заболеваниях, сопровождающихся ацидозом. Назначают также наружно в виде полосканий, промываний, ингаляций (0,5—2% растворы) при заболеваниях глаз и верхних дыхательных путей, а также при попадании на них кислот, раздражающих и отравляющих веществ.

Аналогичные способы используют для испытаний на подлинность и количественного определения препаратов карбонатов (калия, лития и др.).

Текст-задание

- 4.1. Элементы главной подгруппы четвертой группы ... имеют на внешнем электронном слое по ... электрона и проявляют валентность равную ... и Металлические свойства нарастают от ... к В медицинской практике применяют ...
- 4.2. Углерод распространен в природе в виде ... и в соединениях: Активированный уголь получают из ... или В зависимости от способа получения содержит ... углерода. Адсорбционную способность повышают путем ..., в результате чего Обусловлена адсорбционная способность наличием Адсорбирующая поверхность 1 г. активированного угля достигает ... м². Адсорбционные свойства используются
- 4.3. Уголь активированный (...) содержит до ... % углерода и представляет собой... Высокие требования предъявляет ГФ Х к чистоте препарата, так как Он не должен содержать примесей Адсорбционную способность проверяют с помощью ... по методике Хранят в ..., чтобы Применяют при ... и ... по Таблетки, содержащие ... активированного угля (...), назначают при
- 4.4. Карбонаты и гидрокарбонаты представляют собой ... соли ... кислоты. Для испытаний препаратов этих солей использована реакция Она же лежит в основе ... натрия гидрокарбоната в качестве ... средства. Отличить растворы карбонатов и гидрокарбонатов можно двумя способами:
- 4.5. Натрия гидрокарбонат (...) получают путем ... по реакции: Представляет собой ... порошок ... вкуса. Растворим в ..., практически нерастворим в В водных растворах, имеющих ... реакцию, постепенно разлагается, особенно при ... , образуя Подлинность устанавливают по наличию ионов ... и CO_3^{2-} по реакциям: ... , в результате которых Рекомендуемый ГФ Х способ количественного определения заключается в том, что Хранят препарат в ..., учитывая, что Применяют в качестве ... средства, при ... внутрь и в виде ... наружно при заболеваниях

Глава 5. ТРЕТЬЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

5.1. В главную подгруппу третьей группы периодической системы входят пять элементов: бор, алюминий, галлий, индий и таллий. Элементы этой подгруппы имеют на внешнем электронном слое по три электрона. В соединениях они максимально трехвалентны, но могут быть также одно- и двухвалентными. Металлические свойства нарастают от бора к галлию. Бор — типичный неметалл. Алюминий, галлий и индий — амфотерные соединения, а окись таллия имеет только основной характер. Таллий образует одно- и трехвалентные соли.

Из соединений редких элементов весьма ограниченное применение в медицине имеет только таллия ацетат. Более широко применяют соединения бора.

ПРЕПАРАТЫ СОЕДИНЕНИЯ БОРА

5.2. Впервые бор был получен в 1808 г. Ж. Гей-Люссаком и Л. Тенаром. Содержание этого элемента в земной коре около 5·10⁻⁴% по массе. В свободном состоянии не встречается. Известно большое коли-

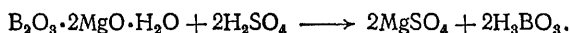
чество минералов, содержащих бор, которые концентрируются в остаточных рассолах озер и морей. Наиболее важные минералы бора: борная кислота (сассолин) H_3BO_3 , бура $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$, кернит $Na_2B_4O_7 \cdot 4H_2O$, борокальцит $CaB_4O_7 \cdot 4H_2O$, ашарит $B_2O_3 \cdot 2MgO \cdot H_2O$ и др.

В нашей стране месторождения минералов, содержащих бор, встречаются главным образом в Казахстане, а также на Урале, на Кавказе, в Крыму. В малых концентрациях соединения бора сопутствуют йодидам в буровых водах Апшерона.

В медицинской практике применяют два препарата соединений бора: кислоту борную и натрия тетраборат.

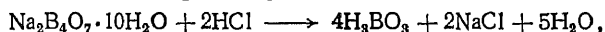
Источниками получения препаратов бора являются природные минералы, которые либо сами содержат борную кислоту (сассолин) и натрия тетраборат (бура, кернит), либо разрушаются с их образованием. В последнем случае используют общий принцип, сущность которого в том, что при обработке минералов (буры, кернита, борокальцита, ашарита) минеральными кислотами образуется кислота борная, а при действии карбонатом натрия — натрия тетраборат.

Основным промышленным способом получения кислоты борной является разложение серной кислотой ашаритовых пород (при 100—110 °С):



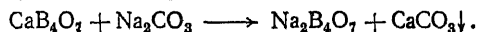
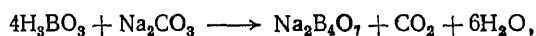
Разделяют полученную смесь либо путем высаливания сульфата магния серной кислотой, либо путем возгонки кислоты борной при 400—500 °С. Этим достигается одновременно и очистка препарата.

Медицинский препарат кислоты борной получают разложением буры или борокальцита горячим раствором соляной кислоты:



Фильтрат охлаждают и выделившиеся кристаллы борной кислоты перекристаллизовывают из воды.

Натрия тетраборат получают действием растворов карбоната натрия (при нагревании) на кислоту борную или минерал борокальцит:



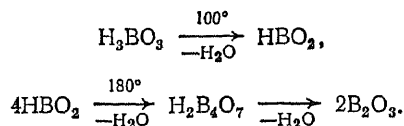
5.3. Препараты бора по физическим свойствам представляют собой белые вещества, растворимые в воде и глицерине. Очень характерным признаком борной кислоты являются жирные на ощупь чешуйки (табл. 19).

Таблица 19

Свойства препаратов соединений бора

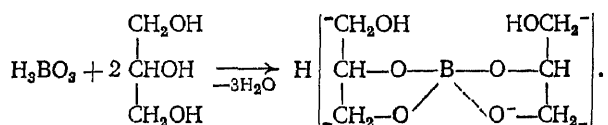
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Acidum boricum — кислота борная H_3BO_3 (ГФ X, ст. 10)	Бесцветные, блестящие, жирные на ощупь чешуйки или мелкокристаллический порошок без запаха	Растворим в воде и спирте. Легко растворим в кипящей воде и глицерине
Natrii tetraboras — натрия тетраборат $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ (ГФ X, ст. 440)	Бесцветные, прозрачные, легко выветривающиеся кристаллы или белый кристаллический порошок	Растворим в воде и глицерине, очень легко растворим в кипящей воде. Практически нерастворим в спирте

Кислота борная возгоняется с парами воды и спирта. При нагревании постепенно теряет воду, образуя вначале (при 100 °С) метаборную кислоту, затем стекловидную сплавленную массу (тетраборная кислота), которая теряет всю воду, оставляя остаток борного ангидрида:

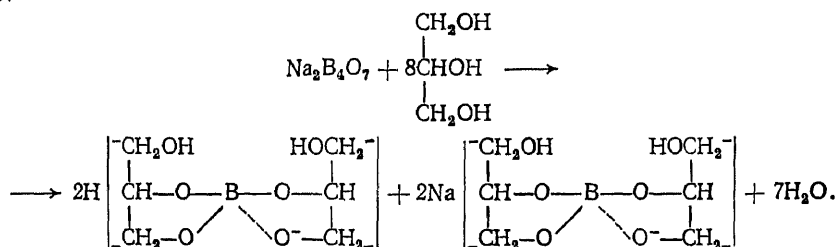


Водные растворы кислоты борной имеют слабокислую реакцию ($K = 6,4 \cdot 10^{-10}$). При нейтрализации едкими щелочами образуются соли тетраборной ($\text{H}_2\text{B}_4\text{O}_7$) кислоты (тетрабораты) или реже метаборной (HBO_2) кислоты (метабораты). Соли ортоборной кислоты (H_3BO_3) неизвестны.

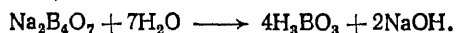
Растворы кислоты борной в глицерине в результате образования одноосновной комплексной кислоты имеют кислую реакцию. Эта кислота является сильным электролитом по сравнению с водным раствором борной кислоты:



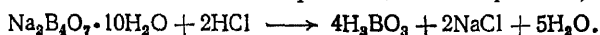
Аналогичный процесс наблюдается при растворении в глицерине натрия тетрабората, поэтому эти растворы также имеют кислую реакцию:



Водные растворы натрия тетрабората имеют щелочную реакцию (вследствие гидролиза):

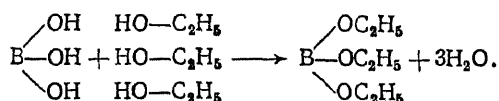


Под действием сильных кислот происходит нейтрализация:



Эта реакция используется для получения кислоты борной (см. с. 47), для подготовки натрия тетрабората к испытанию на подлинность, а также для его количественного определения.

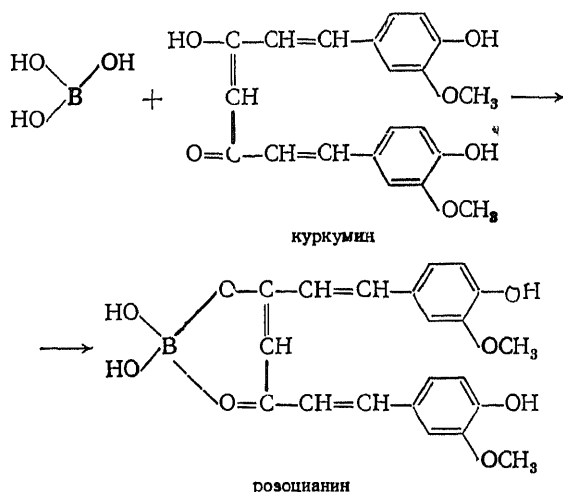
5.4. Подлинность препаратов бора можно установить по реакции образования борноэтилового эфира, который горит пламенем, окаймленным зеленым цветом:



Наиболее часто препараты бора идентифицируют с помощью куркумовой бумаги, которая после смачивания раствором препарата и соляной кислоты окрашивается в розовый или буровато-красный цвет, переходящий после обработки раствором аммиака в зеленовато-черный.

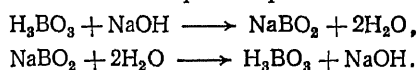
Химизм этого процесса установлен в 1947 г. И. М. Коренманом, который показал, что кислота борная с различными органическими соединениями образует внутрикислотное шестичленное соединение по типу эфира.

Содержащееся в куркуме производное ацетилаcetона — куркумин (диферулоилметан) в энольной форме взаимодействует с кислотой борной, образуя окрашенное соединение розоцианин:

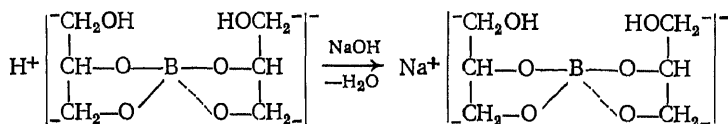


5.5. Для количественного определения используют кислые свойства растворов кислоты борной в глицерине и щелочные свойства водных растворов натрия тетрабората.

При прямом титровании кислоты борной щелочью образуется метаборат натрия, который в водных растворах сильно гидролизуется:



В результате гидролиза щелочная реакция наступает раньше, чем будет оттитрована кислота борная, поэтому таким путем получить необходимую точность определения не представляется возможным. Вот почему для количественного определения используют способность кислоты борной образовывать одноосновные комплексные кислоты с глицерином. Ввиду того что комплексные кислоты являются более сильными электролитами, чем сама кислота борная, их можно с достаточной точностью оттитровать щелочью, используя в качестве индикатора фенолфталеин:



Количественное определение проводят в смеси (1:4) свежепрокипяченной воды (свободной от углекислоты) и нейтрализованного (по фенолфталеину) глицерина при комнатной температуре.

Учитывая возможный гидролиз комплексной натриевой соли, к концу титрования добавляют дополнительную порцию глицерина. Сохранение при этом розовой окраски свидетельствует о достижении эквивалентной точки. Если окраска исчезает, добавляют глицерин и титрование продолжают.

Кислоту борную можно титровать также в присутствии маннита и других многоатомных спиртов и сахаров, причем образующаяся в при-

сутствии маннита комплексная кислота является более сильным электролитом, чем бороглицериновый комплекс. Предполагают, что бороманнитовый комплекс имеет состав $H\{BO_2[C_6H_8(OH)_6]\}$.

Количественное определение натрия тетрабората выполняют методом нейтрализации (индикатор метиловый оранжевый), используя для этой цели реакцию взаимодействия с соляной кислотой (с. 48).

Препараты соединений бора хранят в хорошо укупоренной таре.

Применяют кислоту борную и натрия тетраборат в качестве наружных антисептических средств в виде водных 1—4% растворов. Назначают 2—4% растворы кислоты борной для промывания глаз, полосканий рук, зева; мази (5—10%) и присыпки (при кожных заболеваниях). Натрия тетраборат применяют в виде 1—2% растворов для полосканий, смазываний и спринцеваний.

Текст-задание

- 5.1. Главная подгруппа пятой группы включает ... элементов: ... Они имеют на внешнем электронном слое ... электронов. В соединениях максимально ... валентны, но могут быть также ... и ... валентными. Металлические свойства нарастают от ... к ... Три элемента: ... проявляют ... свойства, а ... только ... свойства. В медицине находят применение соединения: ...
- 5.2. Бор получен впервые ... и ... в ... г. Встречается в природе в виде минералов ..., имеющих состав: ... В нашей стране месторождения минералов встречаются ... В ГФХ включены препараты бора: ... (...) и ... (...). Их получают из ... либо путем ... минералов. Кислоту борную получают разложением ... растворами серной или соляной кислот с помощью реакций: ... Натрия тетраборат получают, действуя ... на ... по реакции: ...
- 5.3. По физическим свойствам бора и натрия тетраборат ... вещества, растворимые ... Кислота борная отличается ... и способностью ... При нагревании постепенно теряет ..., последовательно образуя ... по схеме: ... Водные растворы кислоты борной имеют ... реакцию, образуют соли ... или ... кислот. Растворы кислоты борной в глицерине имеют ... реакцию ввиду образования ... кислоты по реакции: ... Аналогичную реакцию дают глицериновые растворы натрия тетрабората: ... Водные растворы натрия тетрабората имеют ... реакцию. При нейтрализации соляной кислотой образуется ... по уравнению: ... Эта реакция используется для ...
- 5.4. Подлинность препаратов бора устанавливают по образованию ... эфира ..., который горит ... пламенем. Для идентификации используют также ... бумагу, которая окрашивается в ... цвет, переходящий в ... от ... Реакция происходит по схеме: ... с образованием ...
- 5.5. Количественный анализ препаратов основан на ... Для количественного определения кислоты борной используют ... Комплекс с ... титруют ... по реакции: ... (индикатор ...). Следует учитывать возможный ..., поэтому к концу титрования ... Натрия тетраборат количественно определяют методом ... по реакции: ... (индикатор ...). Хранят препараты бора в ... Применяют в качестве ... в виде ... % растворов и ... для ...

Глава 6. ВТОРАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

6.1. От элементов других групп вторая группа отличается общностью структуры внешнего электронного слоя. Однако предпоследний слой различается у отдельных элементов этой группы размерами радиусов. Отличаются атомы элементов и ионизационными потенциалами. Это обстоятельство обуславливает различие в свойствах соответствующих атомов и ионов, что и привело к необходимости разделения второй группы на главную и побочную подгруппы. Последнюю обычно именуют подгруппой цинка. У элементов второй группы отсутствует тенденция к присоединению электронов и очень легко происходит отдача электронов с образованием максимально двухвалентных положительно заряженных ионов.

ГЛАВНАЯ ПОДГРУППА

6.2. В эту подгруппу входят элементы: бериллий, магний, кальций, стронций, барий, радий. Все они имеют выраженные свойства металлов. По химическим свойствам приближаются к щелочным металлам; проявляют высокую реакционную активность, которая растет от кальция к радю. Основной характер гидроокисей («земли») усиливается от бериллия к стронцию. Вот почему магний, кальций и стронций именуют иногда щелочноземельными элементами.

В медицинской практике находят применение соединения магния, кальция и бария. В биологическом отношении соединения магния и кальция являются антагонистами.

Радий отличается от других элементов подгруппы характерным свойством — радиоактивностью. Явление радиоактивности используют в медицинской практике, применяя для лечения и диагностики некоторых заболеваний препараты, содержащие радиоактивные изотопы (с. 73).

Препараты соединений магния

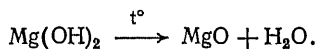
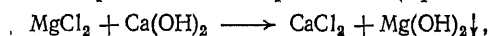
6.3. Содержание магния в земной коре 2,1% (по массе). Встречается он только в виде различных соединений, главным образом в виде магнезита $MgCO_3$, доломита $MgCa(CO_3)_2$, кизерита $MgSO_4 \cdot H_2O$, эпсомита $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, различных силикатов (серпентин, асбест, тальк и др.). Значительные количества солей магния (главным образом сульфатов) содержатся в морской воде и озерных рассолах.

Советский Союз очень богат запасами минералов, содержащих магний. Они расположены на Урале (Саткинское месторождение около Челябинска), на Кавказе, в Саянах, на Украине, в водах Сиваша, Сак, Кара-Богаз-Гола и т. д.

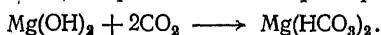
Соединения магния сравнительно широко применяются в медицинской практике в виде магния окиси, магния карбоната основного, магния сульфата, магния перекиси, магния силиката (талька), магния трисиликата. Учитывая, что физиологическое действие магния перекиси обусловлено образованием перекиси водорода при разложении в кислой среде, этот препарат рассмотрен вместе с другими препаратами перекиси водорода (см. с. 26).

6.4. Для получения препаратов магния используют минералы (магнезит, доломит), а также природные и искусственные рассолы, содержащие соли магния.

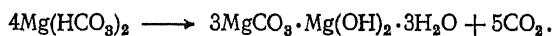
Магния окись можно получить при обработке природных рассолов известью или известковым молоком. Образуется гидроокись магния, которую подвергают термической обработке (при температуре 500 °C).



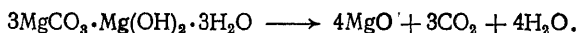
Полученную из рассолов гидроокись магния путем карбонизации (насыщения углекислотой) переводят в гидрокарбонат магния:



Из гидрокарбоната магния путем нагревания до 45—50 °C выделяют основной карбонат:



Путем термической обработки основного карбоната магния можно получить магния окись:



Если прокаливание вести при температуре 900—1000 °С, то получается «легкий» (тонкий) порошок.

Магния карбонат основной получают также путем взаимодействия растворов сульфата магния и карбоната натрия при температуре 70—80 °С:



Основная соль указанного состава получается при кристаллизации препарата из воды.

Магния сульфат получают путем нагревания магнезита с избытком серной кислоты (избыток кислоты необходим, чтобы избежать образования основных солей магния):



При перекристаллизации получается кристаллогидрат $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Таким образом, каждый из препаратов магния может служить источником получения другого препарата. При взаимодействии растворов магния сульфата и натрия карбоната образуется магния карбонат основной, а термической обработкой последнего (900—1000 °С) можно получить магния окись.

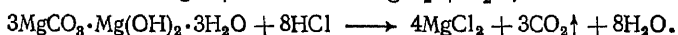
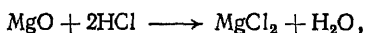
6.5. В физических свойствах препаратов магния окиси и магния карбоната основного много общего. По свойствам и растворимости они отличаются от магния сульфата (табл. 20).

Т а б л и ц а 20

Свойства препаратов соединений магния

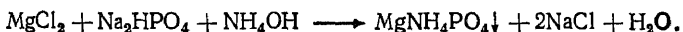
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Magnesii oxidum — магния окись MgO (ГФ X, ст. 380)</p>	Белый мелкий легкий порошок без запаха	Практически нерастворим в воде (не содержащей примеси CO_2) и в спирте. Растворим в разведенных кислотах
<p>Magnesii subcarbonas — магния карбонат основной $3\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (ГФ X, ст. 382)</p>	Белый легкий порошок без запаха и вкуса	Практически нерастворим в воде (свободной от примеси CO_2) и в спирте. Растворим в разведенных кислотах
<p>Magnesii sulfas — магния сульфат $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (ГФ X, ст. 383)</p>	Бесцветные призматические выветривающиеся кристаллы	Легко растворим в воде, очень легко в кипящей воде. Нерастворим в спирте

Испытания на подлинность препаратов магния окиси и магния карбоната основного проводят после предварительного растворения в разведенных кислотах:



Реакция, происходящая при растворении магния карбоната основного в минеральной кислоте, одновременно подтверждает наличие карбонат-иона (выделение углекислоты).

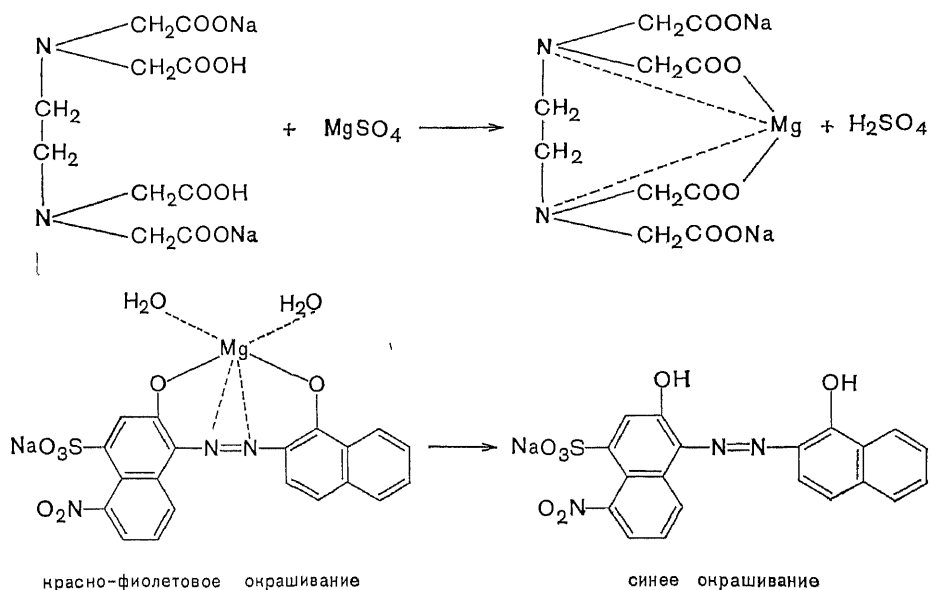
Для установления иона магния ГФ X рекомендует общую реакцию образования нерастворимого в воде, растворимого в уксусной кислоте белого кристаллического осадка магний-аммоний фосфата. Осадок выпадает при добавлении к раствору соли магния растворов натрия фосфата (двузамещенного) и аммиака:



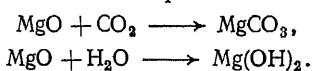
К реакционной смеси необходимо прибавлять раствор хлорида аммония во избежание выпадения в щелочной среде аморфного осадка гидроксида магния $Mg(OH)_2$. Однако большой избыток хлорида аммония может препятствовать осаждению магний-аммоний фосфата.

В магнезии сульфате устанавливают также наличие сульфат-иона (с. 57).

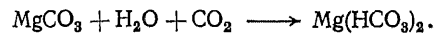
6.6. Количественное определение всех препаратов магния выполняют путем прямого трилометрического титрования в присутствии аммиачного буферного раствора (индикатор — кислотный хром черный специальный). Прочность соединения иона магния с индикатором меньше, чем с трилоном Б. Поэтому после добавления индикатора образуется малопрочное комплексное соединение магния с кислотным хром черным специальным (красно-фиолетовое окрашивание). В эквивалентной точке оно разрушается трилоном Б и образуется более прочное внутримолекулярное комплексное соединение магния с титрантом. При этом раствор принимает окраску свободного индикатора (синее окрашивание).



Хранят препараты в хорошо закупоренной таре, так как окись магния взаимодействует с углекислотой и влагой, содержащейся в воздухе, образуя примесь карбоната и гидроксида:



Магнезия карбонат основной также разлагается с образованием кислой соли:



Магнезия сульфат в плохо закупоренной таре постепенно теряет кристаллизационную воду.

6.7. Для медицинского применения использованы физические и химические свойства препаратов соединений магния. Так, магнезия окись и магнезия карбонат основной легко растворимы в растворах кислот, в том числе в соляной кислоте, содержащейся в желудочном соке. Поэтому эти препараты в дозах 0,5—1—3 г применяют при повышенной кислотности желудочного сока. Образующийся в результате этого взаимодействия хлорид магния, переходя в кишечник, проявляет легкое слабительное действие. Еще в большей степени слабительный эффект

проявляется при введении внутрь больших доз (10—30 г) магния сульфата. Пероральное введение 25% растворов магния сульфата вызывает также желчегонный эффект.

При парентеральном введении в виде 20—25% растворов магния сульфат оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, поэтому его назначают в качестве седативного, противосудорожного, спазмолитического средства. Следует иметь в виду, что продолжительное применение препаратов магния вызывает снижение содержания кальция в крови, так как эти два элемента являются физиологическими антагонистами. Физиологический антагонизм используют для устранения токсического действия соединений магния и кальция. При отравлении солями магния вводят соли кальция и наоборот.

Препараты соединений кальция

6.8. Кальций содержится в земной коре в количестве 3,6% (по массе), главным образом в виде известняка, мела, мрамора. Они состоят в основном из минерала кальцита CaCO_3 , содержащего примеси магния, железа, марганца и др. Широко распространены также ангидрит CaSO_4 , гипс $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и т. д. Указанные минералы являются исходными продуктами для получения фармацевтических препаратов.

Минералы кальция распространены по всей нашей стране. Месторождения известняка и мела имеются на Украине, в Поволжье, в Карелии, Закавказье, гипса — в Архангельской, Московской, Пермской и других областях.

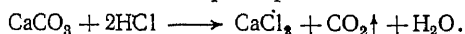
В медицинской практике наиболее широко применяют кальция хлорид и кальция сульфат жженный (табл. 21).

Таблица 21

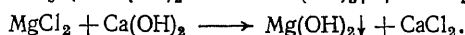
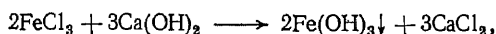
Свойства препаратов соединений кальция

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Calcii chloridum — кальция хлорид $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ГФ X, ст. 119)	Бесцветные кристаллы без запаха, горько-соленого вкуса, очень гигроскопичные, расплываются на воздухе, переходя при 34°C в дигидрат	Очень легко растворим в воде, легко — в спирте. При растворении в воде сильно охлаждает растворы. Водные растворы нейтральной реакции
Calcii sulfas ustus — кальция сульфат жженный (гипс жженный) $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (ГФ IX, ст. 81)	Сухой мелкий аморфный порошок белого или слегка сероватого цвета	Мало растворим в воде. Раствор нейтральной реакции

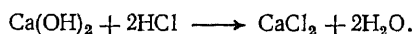
6.9. Для применения в медицинской практике кальция хлорид получают путем обработки мела или мрамора соляной кислотой:



Содержащиеся в природных минералах примеси ионов магния и железа (после окисления его в трехвалентное) осаждают гидроокисью кальция:



Осадок отфильтровывают, а избыток гидроокиси кальция удаляют путем подкисления соляной кислотой:



Следовательно, удаление примесей производят таким образом, что в результате реакций во всех случаях получается препарат (кальция хлорид) и нерастворимые гидроксиды металлов, которые отделяют фильтрованием. Недостаточно тщательная очистка препарата от указанных примесей может быть причиной его недоброкачественности. Раствор кальция хлорида упаривают; в результате выкристаллизовывается $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Кальция сульфат жженный получают из природного гипса $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ путем обжига в специальных печах при температуре $130\text{--}150^\circ\text{C}$ до образования так называемого гипса жженного $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ или $2\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

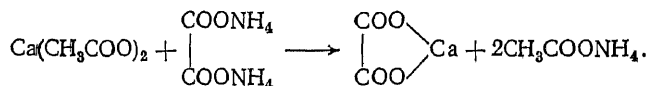


Гипс жженный обладает очень важным свойством при смачивании водой вновь образовывать дигидрат и затвердевать в твердую массу. Если же гипс обжигать при температуре выше 200°C , то он теряет обе молекулы кристаллизационной воды, а вместе с этим и способность ее вновь присоединять. Такой гипс носит название «пережженный», или «мертвый», и, естественно, для применения в медицинской практике непригоден.

Поэтому основным испытанием доброкачественности препарата является проверка способности затвердевания не ранее чем через 4 мин и не более чем через 10 мин после смешивания 10 частей гипса и 5 частей воды.

6.10. Предварительно идентифицировать препараты кальция можно по физическим свойствам, учитывая их различие как по внешнему виду, так и по растворимости (см. табл. 21). Важным специфическим свойством кальция хлорида является его хорошая растворимость в спирте, чем он отличается от многих неорганических солей. Малая растворимость кальция сульфата в воде не мешает обнаружению ионов в растворе (1:600).

Наличие иона кальция (по ГФ X) устанавливают по окраске бесцветного пламени в кирпично-красный цвет и по образованию белого осадка при добавлении к раствору препарата оксалата аммония. Осадок растворим в разведенных минеральных кислотах, поэтому реакцию необходимо вести в нейтральной среде или в присутствии уксусной кислоты:



Испытание на наличие хлор- и сульфат-ионов производят с помощью рассмотренных реакций (с. 18, 57).

Количественное определение кальция хлорида выполняют трилонометрическим методом в условиях, рассмотренных для препаратов магния (с. 53). Кальция хлорид можно количественно определить и по аниону аргеннометрическим методом (с. 21). Кальция сульфат жженный количественно не определяют (по ГФ IX).

6.11. При хранении необходимо учитывать гигроскопичность кальция хлорида (при этом снижается его концентрация). Гипс ввиду необратимой способности к затвердеванию полностью теряет это качество при воздействии влаги.

Кальция хлорид хранят в небольших хорошо закупоренных стеклянных банках с пробками, залитыми парафином, в сухом месте ввиду очень большой гигроскопичности препарата. Учитывая эту особенность в аптеках готовят 50% водный раствор препарата (Solutio Calcii chloridi 50%), из которого затем приготавливают различные лекарственные формы.

Гипс жженный хранят в хорошо закупоренных стеклянных или жестяных банках, не допуская воздействия влаги воздуха.

Кальция хлорид применяют в качестве средства, оказывающего противоаллергическое, противовоспалительное, кровоостанавливающее, диуретическое действие. Его применяют также при недостаточной функции паращитовидных желез, усиленном выделении кальция из организма и как антитоксическое средство при отравлении солями магния (учитывая физиологический антагонизм соединений этих двух ионов). Назначают препарат внутрь (5—10% растворы) или внутривенно по 5—10—15 мл 10% раствора. Подкожное введение препарата не допускается, так как он вызывает сильное раздражение и некроз тканей.

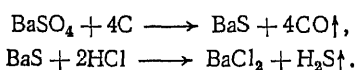
Гипс жженный применяют в хирургической практике для наложения фиксирующих повязок при переломах конечностей и в стоматологической практике для снятия слепков челюстей. Гипс обладает также способностью впитывать выделения из ран.

Препараты соединений бария

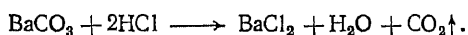
6.12. Содержание бария в земной коре $5 \cdot 10^{-2}\%$ (по массе). В свободном состоянии не встречается, рассеян в горных породах в виде многочисленных минералов, из которых промышленное значение имеют барит (тяжелый шпат) $BaSO_4$ и витерит $BaCO_3$.

В медицинской практике широко применяют препарат бария сульфат для рентгеноскопии. Для получения препарата минералы вначале превращают в растворимую соль — хлорид бария, с помощью которого затем осаждают сульфаты.

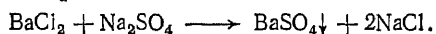
Исходным продуктом получения бария хлорида может служить минерал барит. Его предварительно прокалывают с углем и обрабатывают соляной кислотой:



Хлорид бария можно получить и из другого минерала бария — витерита:



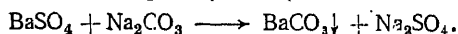
Затем действуют раствором сульфата натрия или магния на полученный раствор хлорида бария:



Для достижения высокой степени дисперсности препарата необходимо брать разбавленные подогретые растворы исходных веществ и медленно вливать раствор хлорида бария в раствор сульфата. Повышения дисперсности достигают также добавлением защитных коллоидов (слизистый отвар льняного семени и др.). Процесс необходимо вести в нейтральной среде, так как при высоком значении pH образование осадка резко замедляется. Полученный осадок бария сульфата тщательно промывают до удаления как ионов хлора (примесь хлорида бария), так и сульфат-ионов.

6.13. По физическим свойствам бария сульфат отличается от большинства препаратов тем, что практически не растворяется ни в одном из общеупотребительных растворителей (табл. 22).

Для испытания подлинности препарат необходимо предварительно превратить в растворимое соединение. Этого достигают путем кипячения в растворе карбоната натрия (ГФ X):

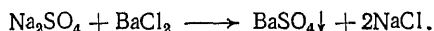


Т а б л и ц а 22

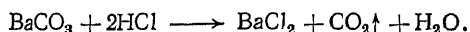
Свойства бария сульфата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Barii sulfas pro goentgeno—бария сульфат для рентгено-скопии BaSO ₄ (ГФ X, ст. 86)	Белый тонкий, рыхлый порошок без запаха и вкуса	Практически нерастворим в воде, разведенных кислотах, щелочах и органических растворителях

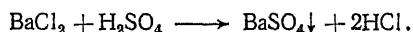
Осадок отфильтровывают, промывают водой и фильтрат испытывают на наличие сульфат-ионов (используя реактив — раствор хлорида бария):



Осадок, полученный после кипячения препарата с раствором карбоната натрия, содержащий карбонат бария, обрабатывают соляной кислотой:



Затем фильтруют, чтобы отделить избыток непрореагировавшего препарата, и устанавливают наличие иона бария, осаждая его разведенной серной кислотой:



Таким образом, обнаружение как иона бария, так и сульфат-иона основано на образовании бария сульфата.

При испытании доброкачественности особое внимание уделяют обнаружению в препарате сульфидов, растворимых солей бария и нерастворимого в воде, но растворимого в кислотах карбоната бария. Растворимые соли бария, всасываясь, могут вызвать очень тяжелое отравление организма.

Тщательная проверка чистоты препарата позволяет не проводить количественного определения в нем бария сульфата, поэтому ГФ X оно не предусмотрено. Однако при необходимости количественное содержание можно установить методом ионообменной хроматографии. Препарат нагревают в течение 12 ч при 70—80 °С с ионообменной смолой Н-типа, в результате чего ион бария адсорбируется, а эквивалентное количество выделившейся серной кислоты оттитровывают едким натром.

В аптеки препарат обычно поступает в заводской двойной упаковке (по 100 г). Внутренняя упаковка должна быть из пергаментной бумаги для предохранения от влияния углекислоты, содержащейся в воздухе. На наружную упаковку наносят данные о заводе-изготовителе, дате выпуска и результатах контроля препарата. Пакеты нельзя хранить рядом с карбонатами во избежание образования даже следов примеси карбоната бария.

Высокие требования к чистоте препарата вызваны тем, что его назначают внутрь в значительных количествах (до 100 г) в качестве рентгеноконтрастного средства при рентгенологическом исследовании желудка и кишечника. Вводят препарат в виде водной суспензии, которую готовят непосредственно перед применением. Препарат в силу своей нерастворимости не всасывается.

ПОДГРУППА ЦИНКА

6.14. К элементам побочной подгруппы второй группы периодической системы относятся цинк, кадмий и ртуть.

В соединениях элементы этой подгруппы проявляют положительную валентность, равную двум. Ртуть может быть также формально

одновалентной. Цинк, кадмий и ртуть проявляют более слабые металлические свойства, чем элементы главной подгруппы. Основные свойства ослабевают от цинка к ртути. Гидроокись цинка является амфотерным соединением, гидроокись кадмия — слабое основание, а ртуть не образует гидроокисей ни в одновалентной, ни в двухвалентной форме.

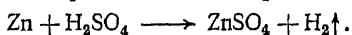
В медицинской практике применяют соединения цинка и ртути. Их относят к группе веществ, обладающих антисептическим действием; препараты цинка, кроме того, обладают вяжущим действием.

Препараты соединений цинка

6.15. Цинк широко, но в малых количествах распространен в природе, содержание его в земной коре $1,5 \cdot 10^{-3}\%$ (по массе). Основным минералом цинка является сфалерит (цинковая обманка) ZnS . Другие минералы считают продуктами окисления сфалерита: цинкит ZnO , госларит $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$, смитсонит, цинковый шпат $ZnCO_3$ и т. д. Крупные месторождения цинковых руд имеются на Алтае, Урале, Северном Кавказе и других районах.

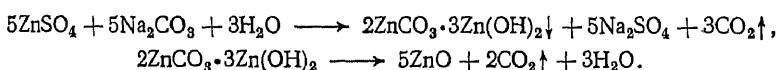
В ГФ X включены два неорганических препарата цинка: цинка окись и цинка сульфат.

Основным источником получения препаратов цинка является очищенный от примесей металлический цинк. Цинка сульфат впервые получен путем растворения цинка в серной кислоте в 1730 г. Этот способ используют и в настоящее время для получения лекарственного препарата. Растворяют цинк в разведенной серной кислоте:



Цинк должен быть в избытке, тогда он одновременно вытесняет примеси других металлов.

Раствор цинка сульфата при нагревании с карбонатом натрия образует осадок основного карбоната цинка, который промывают для удаления сульфат-ионов, сушат и прокаливают ($300^\circ C$) до образования цинка окиси:



Цинка окись в свою очередь может быть использована для получения цинка сульфата:

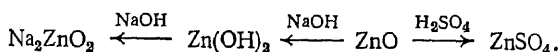


Таким образом, каждый из препаратов может быть источником получения другого препарата.

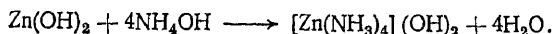
6.16. По физическим свойствам препараты цинка отличаются друг от друга, так как относятся к различным классам соединений (табл. 23).

Цинка окись при прокаливании желтеет, при охлаждении принимает прежний цвет. Это специфичное свойство, обусловленное односторонней деформацией кристаллов ZnO , позволяет отличать препарат от других окислов и солей.

Препараты цинка проявляют амфотерные свойства. При растворении в разведенных минеральных кислотах цинка окись образует соли, а в избытке растворов едких щелочей — цинкаты.



Гидрат окиси цинка растворим также в избытке раствора аммиака с образованием комплексной соли:

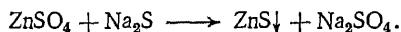


Т а б л и ц а 23

Свойства препаратов соединений цинка

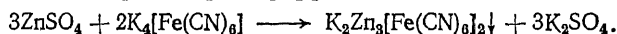
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Zinci oxydum—цинка окись ZnO (ГФ X, ст. 736)	Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок	Практически нерастворим в воде и спирте. Растворим в кислотах, едких щелочах и растворах аммиака
Zinci sulfas — цинка сульфат ZnSO ₄ ·7H ₂ O (ГФ X, ст. 738)	Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок без запаха. На воздухе выветривается, а при 280 °С полностью теряет кристаллизационную воду	Очень легко растворим в воде (растворы имеют кислую реакцию). Медленно растворим в глицерине (1:10), практически нерастворим в спирте

Перед испытанием на подлинность цинка окись превращают в соль. Наличие иона цинка в препаратах устанавливают (ГФ X) по образованию белого осадка сульфида цинка, нерастворимого в уксусной кислоте и легко растворимого в разведенной соляной кислоте (поэтому реакцию нужно выполнять в нейтральной среде):



Эта реакция позволяет отличать цинк от других тяжелых металлов, образующих сульфиды черного цвета.

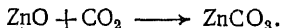
Растворы солей цинка образуют также белый гелеобразный осадок при взаимодействии с раствором ферроцианида калия:



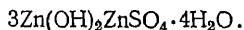
Осадок нерастворим в разведенных кислотах, растворим в растворах щелочей.

Количественное определение препаратов (по ГФ X) проводят трилонометрическим методом по иону цинка аналогично определению препаратов магния и кальция (см. с. 53).

6.17. Хранят препараты цинка в хорошо укупоренной таре. При хранении следует иметь в виду, что цинка окись поглощает углекислоту из воздуха:



Цинка сульфат на воздухе теряет кристаллизационную воду. Растворы цинка сульфата при хранении мутнеют вследствие образования основной соли:



Применяют цинка окись наружно в качестве вяжущего, подсушивающего и дезинфицирующего средства при кожных заболеваниях. В фармацевтической практике используют для приготовления различных лекарственных форм (мазей, паст, присыпок).

Применение в медицинской практике солей цинка основано на образовании растворимых соединений с белками (альбуминатов), поэтому в малых концентрациях (0,1—0,25%) цинка сульфат применяют в качестве вяжущего и антисептического средства в глазной, оториноларингологической и урологической практике.

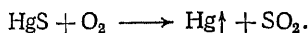
Препараты соединений ртути

6.18. Ртуть известна с доисторических времен. Ее соединения использовали для лечения проказы в Китае еще за 3000 лет до н. э. У Теофраста (IV—III века до н. э.) имеется упоминание о получении ртути

из киновари. Авиценна в XI веке использовал ртуть в качестве лекарственного вещества для наружного применения.

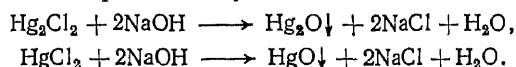
Содержание ртути в земной коре $7 \cdot 10^{-6} \%$. Она рассеяна в виде 30 различных минералов и очень редко встречается в самородном состоянии. Наиболее важное промышленное значение имеет минерал киноварь HgS . Крупные месторождения киновари имеются в Испании (Альмаден), Италии (Монте-Амьята), Югославии (Идрия). В СССР залежи киновари встречаются на Украине (Бахмутский район), в Туркмении (Копет-Даг), в Фергане и Нерчинском районе.

Получают ртуть путем обжига руд (киновари) или ртутных концентратов при $700-800^\circ\text{C}$.



Обжиг руд и сублимацию ртути ведут в вакууме. Затем ртуть фильтруют, промывают последовательно щелочами, азотной кислотой и подвергают многократной дистилляции (перегонке).

Ртуть образует два ряда солей: соли закиси ртути, или меркурасоли, в которых атомы ртути формально одновалентны (Hg_2^+), и соли окиси ртути, или меркуросоли, которые характеризуются наличием катиона Hg^{2+} . Каждая из этих форм образует окислы: закись Hg_2O и окись HgO ртути, но гидраты, соответствующие этим окислам, неизвестны. Вместо гидратов получают закись или окись ртути:

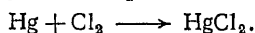


В качестве лекарственных препаратов применяют соединения как одновалентной, так и двухвалентной ртути. Эти две группы солей различаются по химическим свойствам. Для их распознавания используют ряд химических реакций (табл. 24).

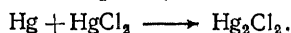
Весьма ограниченное применение в медицине имеют шесть соединений ртути. Четыре из них включены в ГФ X, а два — в ГФ IX (табл. 25). Из шести препаратов только один (каломель) относится к числу закисных соединений ртути.

6.19. Исходными продуктами для получения препаратов ртути служат металлическая ртуть, ртуть дихлорид и ртуть окись желтая. Указанные соединения ртути сами являются лекарственными препаратами.

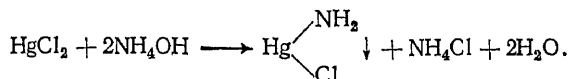
Ртуть дихлорид (сулему) получают обычно путем нагревания до $335-340^\circ\text{C}$ смеси паров ртути и хлора:



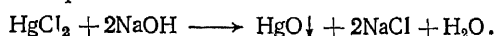
Аналогичным образом при нагревании до 400°C смеси паров ртути и сулемы, при последующей ее обработке водяным паром получают мелкодисперсный ртуть монохлорид (каломель):



Прибавление раствора сулемы к 10% водному раствору аммиака приводит к образованию ртути амидохлорида:



Ртуть окись желтую получают путем добавления раствора сулемы к раствору едкого натра:



Кипячением суспензии ртути окиси желтой с берлинской лазурью можно получить ртуть цианид:

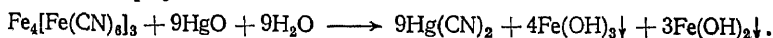


Таблица 24

Реакции распознавания солей закисной и окисной ртути

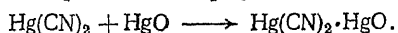
Реактив	Соли ртути			
	закисной		окисной	
	результат реакции	уравнения реакции	результат реакции	уравнения реакции
Разведенная соляная кислота	Белый осадок	$Hg_2(NO_3)_2 + 2HCl \rightarrow Hg_2Cl_2 \downarrow + 2HNO_3$	Осадок не образуется	$Hg(NO_3)_2 + 2HCl \rightarrow HgCl_2 + 2HNO_3$
Раствор йодида калия	Желто-зеленый осадок, растворимый в избытке реактива с выделением черного осадка	$Hg_2(NO_3)_2 + 2KI \rightarrow Hg_2I_2 \downarrow + 2KNO_3$ $Hg_2I_2 + 2KI \rightarrow Hg \downarrow + K_2HgI_4$	Ярко-красный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием прозрачного раствора	$HgCl_2 + 2KI \rightarrow HgI_2 \downarrow + 2KCl$ $HgI_2 + 2KI \rightarrow K_2HgI_4$
Раствор едкой щелочи	Буро-черный осадок	$Hg_2(NO_3)_2 + 2KOH \rightarrow Hg_2O \downarrow + H_2O + 2KNO_3$	Желтый осадок	$HgCl_2 + 2KOH \rightarrow HgO \downarrow + 2KCl + H_2O$
Раствор аммиака	При смачивании раствором аммиака каломель чернеет	$Hg_2Cl_2 + 2NH_3 \rightarrow Hg \downarrow + \begin{matrix} NH_2 \\ \\ Hg \\ \\ Cl \end{matrix} \downarrow + NH_4Cl$	Белый осадок	$HgCl_2 + 2NH_3 \rightarrow \begin{matrix} NH_2 \\ \\ Hg \\ \\ Cl \end{matrix} \downarrow + NH_4Cl$
Сероводород или сульфиды	Черного цвета осадок сульфида и металлическая ртуть	$Hg_2(NO_3)_2 + H_2S \rightarrow Hg \downarrow + HgS \downarrow + 2HNO_3$	Черного цвета осадок сульфида	$HgCl_2 + H_2S \rightarrow HgS \downarrow + 2HCl$
Хромат калия	Красный осадок	$Hg_2(NO_3)_2 + K_2CrO_4 \rightarrow Hg_2CrO_4 \downarrow + 2KNO_3$	Желтый осадок	$HgCl_2 + K_2CrO_4 \rightarrow HgCrO_4 \downarrow + 2KCl$

Таблица 25

Препараты соединений ртути

Латинское название и синонимы препарата	Русское название и синонимы препарата	Издание фармакопеи	Химическая структура
Hydrargyri monochloridum. Calomel, Calomelas. Hydrargyri subchloridum.	Ртуть монохлорид. Каломель	ГФ IX (ст. 253)	Hg_2Cl_2
Hydrargyri oxidum flavum. Hydrargyrum praecipitatum flavum	Ртуть окись желтая. Ртуть осадочная желтая	ГФ X (ст. 342)	HgO
Hydrargyri amidochloridum. Hydrargyrum praecipitatum album	Ртуть амидохлорид. Ртуть осадочная белая	ГФ X (ст. 337)	$\begin{matrix} NH_2 \\ \\ Hg \\ \\ Cl \end{matrix}$
Hydrargyri dichloridum	Ртуть дихлорид. Сулема	ГФ X (ст. 339)	$HgCl_2$
Hydrargyri cyanidum	Ртуть цианид	ГФ IX (ст. 254)	$Hg(CN)_2$
Hydrargyri oxycyanidum	Ртуть оксицианид	ГФ X (ст. 341)	$Hg(CN)_2 \cdot HgO$

Последующее взаимодействие ртути окиси желтой с раствором ртути цианида приводит к образованию ртути оксидцианида:



6.20. Применяемые в медицинской практике препараты соединений ртути отличаются друг от друга по физическим свойствам (табл. 26). Большинство из них представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком мелкокристаллические или аморфные порошки. Характерное окрашивание имеет только ртути окись (желтое или оранжево-желтое).

Таблица 26

Свойства препаратов соединений ртути (по ГФ IX и X)

Название препарата	Описание	Растворимость			
		в воде	в этиловом спирте	в кислотах	в эфире
Ртути монохлорид (каломель)	Белый или желтоватый тяжелый мелкокристаллический порошок	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Ртути окись желтая	Желтый или оранжево-желтый тонкий порошок	То же	То же	Легко растворим	—
Ртути амидохлорид	Белые комки или аморфный порошок	» »	» »	Растворим	Практически нерастворим
Ртути дихлорид	Белый тяжелый порошок или белые кристаллы	Растворим	Легко растворим	То же	Растворим
Ртути цианид	Бесцветные просвечивающие кристаллы	»	Растворим	» »	Трудно растворим
Ртути оксидцианид	Белый или слегка желтоватый порошок	Трудно растворим	Практически нерастворим	—	Практически нерастворим

По растворимости в воде препараты соединений ртути можно условно разделить на две группы: растворимые в воде и нерастворимые в воде. К числу растворимых в воде относят ртути дихлорид, ртути цианид и ртути оксидцианид. Растворяются в спирте только ртути дихлорид и ртути цианид. В кислотах практически нерастворим только ртути монохлорид. В эфире растворяется лишь ртути дихлорид. Растворимость препаратов является важным свойством для их идентификации.

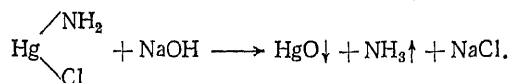
Характерным физическим свойством препаратов ртути является способность возгоняться и сублимироваться. Это свойство широко используют для очистки препаратов ртути от других несублимирующихся веществ и испытаний на наличие примесей этих веществ.

6.21. Из приведенных в табл. 24 реакций ГФ IX и X рекомендуют для испытания на подлинность препаратов соединений ртути окисной реакции осаждения растворами йодида калия, сероводорода или сульфида натрия и раствором едкого натра. Для испытания подлинности препарата закисного соединения ртути (каломели) используют реакцию с раствором аммиака (см. табл. 24).

Наиболее широко для установления подлинности и количественной оценки препаратов ртути применяют реакцию с раствором йодида калия. При взаимодействии эквивалентных количеств растворимых солей окисной ртути и йодида калия образуется красный осадок ртути ди-

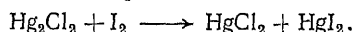
йодида, растворимый в избытке йодида калия с образованием комплексной соли — тетраiodмеркуроат калия (см. табл. 24).

Идентифицировать препараты соединений окисной ртути можно также действием растворов щелочи. Ртутный амидохлорид образует при этом желтый осадок окиси ртути и выделяет аммиак (запах):

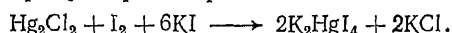


Для обнаружения анионов в препаратах ртути используют обычные аналитические реакции на хлориды (с. 18), йодиды (с. 20). Цианиды открывают по реакции образования берлинской лазури (с. 16).

6.22. Количественное определение закисных соединений ртути (ртути монохлорида) основано на йодометрическом окислении в окисные соединения. В основе этого определения использована реакция:

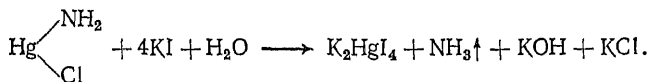


Окисляют препарат йодом в присутствии йодида калия. При этом соединения ртути образуют растворимый комплекс:



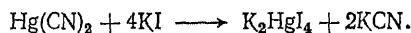
Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия (с. 16).

Определение ртути окиси желтой и ртути амидохлорида проводят методом нейтрализации, используя основные свойства этих препаратов, которые они проявляют при растворении в йодиде калия:

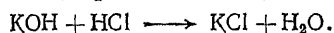
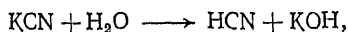


Выделившиеся щелочь и аммиак нейтрализуют титрованным раствором соляной кислоты.

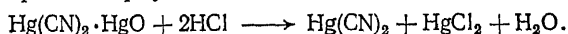
Используя метод нейтрализации, определяют также ртути цианид как в самом препарате, так и в ртути оксидцианиде. Сущность количественного определения в этом случае заключается в образовании эквивалентного количества цианида калия при действии на препараты избытком йодида:



Образующуюся при гидролизе цианида калия едкую щелочь оттитровывают кислотой:

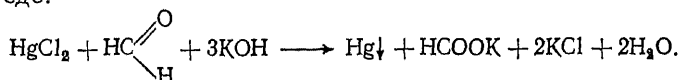


В ртути оксидцианиде предварительно методом нейтрализации устанавливают содержание ртути окиси:

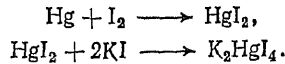


Оба титрования ведут из одной навески при одном индикаторе (метиловый оранжевый) с учетом того, что цианид калия выделяется только после добавления избытка йодида.

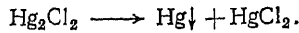
Известны многочисленные способы количественного определения соединений окисной ртути, основанные на их восстановлении до металлической ртути. ГФ X рекомендует для определения ртути дихлорида (сулемы) использовать в качестве восстановителя формальдегид в щелочной среде:



Выделившуюся ртуть определяют, окисляя избытком йода в присутствии йодида калия:



6.23. Хранят препараты ртути в хорошо укупоренных стеклянных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте. Необходимость соблюдения таких условий хранения связана с разложением препаратов под влиянием света. Соли окиси ртути постепенно восстанавливаются в закисные соединения, а последние — до металлической ртути:



Токсичность препаратов ртути находится в зависимости от растворимости в воде и степени диссоциации. Поэтому препараты ртути, растворимые в воде (сулему, ртути цианид, ртути оксицианид) относят как ядовитые вещества к списку А. Ввиду особенно высокой токсичности сулему хранят в специальном отделении шкафа А. Практически нерастворимые в воде препараты (каломель, ртути амидохлорид и ртути окись желтую) относят к списку Б.

6.24. Применяют препараты ртути в медицине как антисептические средства. Антисептическое действие соединений ртути, как и других солей тяжелых металлов (свинца, цинка и т. д.), обусловлено способностью к образованию альбуминатов. Некоторые нерастворимые соединения ртути (каломель) ранее использовали в качестве слабительных, желчегонных и диуретических средств. Однако в настоящее время их не применяют для этого из-за токсичности.

Назначают препараты ртути наружно в качестве антисептических средств в виде мазей (2—10%), растворов (1:1000—1:10 000) для лечения глазных, кожных, урологических и венерических заболеваний.

Растворы сулемы (1:1000) используют для дезинфекции белья, одежды, предметов ухода за больными. Они отличаются самой высокой токсичностью ввиду наиболее значительной (по сравнению с другими препаратами ртути) диссоциации в растворах. Сулема может даже всасываться через слизистую и кожу рук и вызывать отравления (работать следует в резиновых перчатках). Растворы сулемы подкрашивают эозинном, на склянки наклеивают соответствующие этикетки с целью предупреждения о ядовитости.

Текст-задание

- 6.1. Элементы второй группы сходны по ... , но отличаются Поэтому они составляют две подгруппы ... и Элементы второй группы легко ... электроны, образуя максимально ... ионы, имеющие ... заряд.
- 6.2. В главную подгруппу входят Они проявляют ... свойства. Медицинское применение имеют соединения Два из этих элементов (... и ...) являются биологическими Радий отличается от остальных ... ; это свойство используется
- 6.3. В земной коре около ... % магния. Основные минералы ... содержат соединения: Запасы минералов в Советском Союзе расположены на В медицинской практике применяют препараты магния:
- 6.4. Получают препараты магния из ... и Магния окись (...) получают из ... путем ... по реакции: Магния карбонат основной (...) можно получить из ... по схеме: ... или из ... по схеме: Этот препарат служит источником получения ... по реакции: Магния сульфат (...) получают путем ... по реакции:
- 6.5. В физических свойствах ... и ... много общего. Они представляют ... порошки, нерастворимые в ... , легко растворимые в Магния сульфат — ... вещество, растворимое в ... , нерастворимое в Наличие иона магния в препаратах устанавливают по образованию ... , который представляет собой ... и получается в результате реакции: Нерастворимые в воде препараты ... и ... предварительно растворяют в

Происходят реакции: ... , которые подтверждают наличие ... иона. Сульфат-ион устанавливают по реакции:

- 6.6. Количественное определение выполняют ... методом (индикатор ...). Химизм этого метода: ... Он отличается от трилонометрического определения препаратов ... тем, что ... Конец титрования устанавливают по ... Хранят препараты в ... Несоблюдение условий хранения приводит к ... в результате реакций: ... Магния сульфат постепенно теряет ... при хранении в ... таре.
- 6.7. Применение препаратов магния основано на использовании ... свойств. В ... среде желудочного сока ... и ... разлагаются по реакциям: ..., проявляя ... действие. Магния сульфат в дозах ... г проявляет ..., а при приеме ... % растворов ... действие. При парентеральном введении ... % растворов магния сульфат оказывает ... действие, поэтому его назначают как ... средство. Физиологический антагонизм соединений магния и ... используют для ...
- 6.8. Кальций содержится в земной коре (около ... %) в основном в виде ..., которые состоят из ... с примесями ... Распространены также минералы ... и др. Месторождения минералов в нашей стране находятся в ... В медицине применяют препараты ... соединений кальция: ... (...) и ... (...), которые друг от друга отличаются ...
- 6.9. Препарат кальция хлорид получают путем обработки ... по реакции: ... Примеси отделяют с помощью ... по схеме: ... Кальция сульфат жженный (...) получают из ... путем обжига при температуре ... до ... реакции ... Несоблюдение температурного режима приводит к ... Доброкачественность полученного гипса устанавливают по ...
- 6.10. Предварительно идентифицировать препараты кальция можно по ... Физические свойства препаратов ... характеризуются ... Они растворяются ... Наличие иона кальция устанавливают по ... и по образованию ... осадка в результате реакции: ... Реакцию выполняют в ... или ... среде, так как осадок растворим в ... Количественно определяют ... методом (аналогично препаратам ...) или ... методом с помощью реакции: ...
- 6.11. При хранении препаратов необходимо учитывать ... кальция хлорида и способность ... гипса, поэтому из кальция хлорида в аптеках готовят ... % раствор, а затем из него ... Кристаллический кальций хлорид хранят в ..., а гипс ... Применяют кальция хлорид как ... средство. Назначают ... % растворы внутрь и ... % растворы внутривенно по ... мл. Подкожно не вводят, так как ... Гипс применяют для ... и в ... практике.
- 6.12. Барий был открыт ... В земной коре содержится ... % бария в основном в виде минералов ... и ..., состав которых: ... В медицине применяют препарат ... (...), который получают из минералов: ... путем ... с помощью реакций: ... Необходимыми условиями получения мелкодисперсного препарата являются ... Затем препарат промывают до удаления ... и ... ионов, так как ...
- 6.13. Бария сульфат по физическим свойствам отличается ... Перед испытанием на подлинность препарат подвергают ... путем ... по реакции: ... Фильтрат испытывают на ... ионы с помощью реактива ... по реакции: ... При проверке доброкачественности устанавливают отсутствие в препарате примесей: ... Количественное определение можно выполнить ... методом путем ... В аптеки препарат поступает в заводской упаковке по ... г. Внутренняя упаковка из ..., а на наружную наносят ... Хранят пакеты вдали от ... во избежание ... Применяют по ... г в качестве ... средства при ... в виде ..., которую готовят ...
- 6.14. Побочная подгруппа второй группы включает элементы: ..., которые проявляют в соединениях валентность, равную ... Ртуть может образовывать также ... ионы. Все три элемента проявляют ... свойства и образуют гидроокиси, кроме ... Цинк в соединениях проявляет ... свойства. В медицине применяют соединения ... и ... в качестве ... и ... средств.
- 6.15. Цинк ... распространен в природе в виде минералов ..., состав которых: ... В нашей стране цинковые руды встречаются ... В медицине применяют препараты цинка: ... (...) и ... (...). Источником получения препаратов служит ..., который растворяют в ... с образованием ... по реакции: ... Раствор цинка сульфата используют для получения ... с помощью реакций: ... Цинка окись может быть источником получения ... по реакции: ...
- 6.16. По физическим свойствам препараты представляют ..., их растворимость ... Специфическим физическим свойством цинка окиси является ... В химическом отношении препараты цинка проявляют ... свойства, поэтому они растворимы как в ..., так и в ... по схеме: ... В избытке аммиака образуется ... состава: ... Наличие иона цинка обнаруживают по реакции: ... с образованием ... осадка (в отличие от ...), легко растворимого в ... и нерастворимого в ... С раствором ферроцианида ... соли цинка вступают в реакцию: ... с образованием ... осадка, нерастворимого в ... и растворимого в ... Количественно определяют ... методом, сущность методики ... (индикатор ...); уравнения реакций: ...
- 6.17. Хранят препараты цинка в ..., так как цинка окись поглощает ..., а цинка сульфат теряет ... Растворы цинка сульфата при хранении ... вследствие образования ... состава: ... Применяют цинка окись ... в качестве ... при ... В фармацевтической практике используют для приготовления ... Цинка сульфат применяют как ... в ... практике. Применение цинка сульфата основано на ...

- 6.18. Ртуть известна как лекарственное средство еще ... В земной коре .. % ртуть в виде ... минералов (главным образом ...), которые расположены в ... Получают ртуть из ... по реакции: ... при температуре ... Затем очищают путем ... Ртуть образует два ряда солей ... (или ...) и ... (или ...), которым соответствуют катионы ... и ... При действии щелочами на ... образуются окислы: ... Для распознавания солей одно- и двухвалентной ртути используют растворы реактивов: ... В результате химических реакций ... наблюдается образование ... Ряд соединений ртути имеет медицинское применение: ... (...), ... (...), ... (...), ... (...), ... (...). Из них ... относится к окисным и ... — к закисным.
- 6.19. Источниками получения препаратов ртути являются: ... Ртуть дихлорид получают из ... и ... при температуре ... по реакции: ... При нагревании до ... смеси паров ... и ... получают ртуть монохлорид по реакции: ... Ртуть амидохлорид получают из ... и ... по схеме: ... Для получения ртути окиси желтой используют реакцию: ... Ртуть цианид образуется при действии ... на ... по реакции: ... Ртуть окисианид получают сочетанием ... с ... по реакции: ...
- 6.20. По физическим свойствам препараты ртути представляют ... или ... порошки, ... окраску имеет только ... В воде растворимы ..., ... и ... В спирте растворимы ... и ... Характерным является свойство соединений ртути при нагревании ... Это свойство используют для ...
- 6.21. Для испытания подлинности препаратов соединений ртути окисной ГФХ и ГФХ рекомендуют реакции: ... Препарат закисного соединения ... идентифицируют реакцией: ... Для анализа препаратов ртути чаще всего используют реакцию с йодидами: ... При добавлении ... количества реактива выпадает ... осадок, растворимый в ... с образованием ... Ртуть амидохлорид идентифицируют реакцией: ..., в результате которой ... Анионы хлора, йода, циана обнаруживают в препаратах ртути с помощью реакций: ...
- 6.22. Количественное определение ртути монохлорида основано на ... с помощью реакции: ... Ртуть окись желтую и ртуть монохлорид определяют методом ..., используя ... свойства, которые препараты проявляют при ... в результате реакций: ... Определение ртути цианида в ... и в ... основано на образовании ... при действии избытком ... по реакции: ... Содержание ртути окиси в ртуть окисианиде устанавливают методом ... по реакции: ... Для количественного определения ртути дихлорида ГФХ рекомендует способ, основанный на ... ртути с помощью ... в ... среде. Восстановленную ... затем определяют ... методом по реакции: ...
- 6.23. Хранят препараты ртути в ... Несоблюдение условий хранения приводит к ... до ... или ... Токсичность препаратов обусловлена ..., поэтому к списку А относят растворимые в ..., препараты: ..., а к списку Б — нерастворимые в... препараты: ...
- 6.24. Применяют препараты ртути как ... средства в виде ... для лечения ... заболеваний. Раствор сулемы в концентрации ... используют для ... Растворы эти отличаются ... ввиду ... они всасываются через ..., вызывая ... Растворы сулемы для ... подкрашивают ..., а склянки снабжают ...

Глава 7. ПЕРВАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

7.1. Все элементы первой группы периодической системы элементов Менделеева характеризуются наличием одного электрона на внешнем электронном слое. Однако они различаются строением предпоследней электронной орбиты и по этому признаку разделяются на две подгруппы: главную (подгруппу щелочных металлов) и побочную (подгруппу меди).

Щелочные металлы (литий, натрий, калий, рубидий, цезий, франций) имеют на предпоследней электронной орбите восемь электронов (законченная оболочка). Они отличаются большими атомными радиусами, низкими потенциалами ионизации, поэтому очень легко отдают один электрон, расположенный на внешней электронной орбите, образуя однозарядные ионы и характеризуются резко выраженными металлическими свойствами. Гидроокиси элементов этой группы (щелочи) обладают сильными основными свойствами.

В природе щелочные металлы в свободном виде не встречаются, так как очень легко окисляются. Широко распространены минералы, содержащие различные соли щелочных металлов. Соли щелочных ме-

- 6.18. Ртуть известна как лекарственное средство еще ... В земной коре .. % ртуть в виде ... минералов (главным образом ...), которые расположены в ... Получают ртуть из ... по реакции: ... при температуре ... Затем очищают путем ... Ртуть образует два ряда солей ... (или ...) и ... (или ...), которым соответствуют катионы ... и ... При действии щелочами на ... образуются окислы: ... Для распознавания солей одно- и двухвалентной ртути используют растворы реактивов: ... В результате химических реакций ... наблюдается образование ... Ряд соединений ртути имеет медицинское применение: ... (...), ... (...), ... (...), ... (...), ... (...), ... (...). Из них ... относится к окисным и ... — к закисным.
- 6.19. Источниками получения препаратов ртути являются: ... Ртуть дихлорид получают из ... и ... при температуре ... по реакции: ... При нагревании до ... смеси паров ... и ... получают ртуть монохлорид по реакции: ... Ртуть амидохлорид получают из ... и ... по схеме: ... Для получения ртути окиси желтой используют реакцию: ... Ртуть цианид образуется при действии ... на ... по реакции: ... Ртуть окисианид получают сочетанием ... с ... по реакции: ...
- 6.20. По физическим свойствам препараты ртути представляют ... или ... порошки, ... окраску имеет только ... В воде растворимы ..., ... и ... В спирте растворимы ... и ... Характерным является свойство соединений ртути при нагревании ... Это свойство используют для ...
- 6.21. Для испытания подлинности препаратов соединений ртути окисной ГФХ и ГФХ рекомендуют реакции: ... Препарат закисного соединения ... идентифицируют реакцией: ... Для анализа препаратов ртути чаще всего используют реакцию с йодидами: ... При добавлении ... количества реактива выпадает ... осадок, растворимый в ... с образованием ... Ртуть амидохлорид идентифицируют реакцией: ..., в результате которой ... Анионы хлора, йода, циана обнаруживают в препаратах ртути с помощью реакций: ...
- 6.22. Количественное определение ртути монохлорида основано на ... с помощью реакции: ... Ртуть окись желтую и ртуть монохлорид определяют методом ..., используя ... свойства, которые препараты проявляют при ... в результате реакций: ... Определение ртути цианида в ... и в ... основано на образовании ... при действии избытком ... по реакции: ... Содержание ртути окиси в ртуть окисианиде устанавливают методом ... по реакции: ... Для количественного определения ртути дихлорида ГФХ рекомендует способ, основанный на ... ртути с помощью ... в ... среде. Восстановленную ... затем определяют ... методом по реакции: ...
- 6.23. Хранят препараты ртути в ... Несоблюдение условий хранения приводит к ... до ... или ... Токсичность препаратов обусловлена ..., поэтому к списку А относят растворимые в ..., препараты: ..., а к списку Б — нерастворимые в... препараты: ...
- 6.24. Применяют препараты ртути как ... средства в виде ... для лечения ... заболеваний. Раствор сулемы в концентрации ... используют для ... Растворы эти отличаются ... ввиду ... они всасываются через ..., вызывая ... Растворы сулемы для ... подкрашивают ..., а склянки снабжают ...

Глава 7. ПЕРВАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

7.1. Все элементы первой группы периодической системы элементов Менделеева характеризуются наличием одного электрона на внешнем электронном слое. Однако они различаются строением предпоследней электронной орбиты и по этому признаку разделяются на две подгруппы: главную (подгруппу щелочных металлов) и побочную (подгруппу меди).

Щелочные металлы (литий, натрий, калий, рубидий, цезий, франций) имеют на предпоследней электронной орбите восемь электронов (законченная оболочка). Они отличаются большими атомными радиусами, низкими потенциалами ионизации, поэтому очень легко отдают один электрон, расположенный на внешней электронной орбите, образуя однозарядные ионы и характеризуются резко выраженными металлическими свойствами. Гидроокиси элементов этой группы (щелочи) обладают сильными основными свойствами.

В природе щелочные металлы в свободном виде не встречаются, так как очень легко окисляются. Широко распространены минералы, содержащие различные соли щелочных металлов. Соли щелочных ме-

таллов с неокрашенными анионами бесцветны. Они, как правило, хорошо растворимы в воде.

В медицинской практике применяют препараты соединений щелочных металлов натрия (хлорид, бромид, йодид, гидрокарбонат, сульфат, тиосульфат, нитрит и др.) и калия (хлорид, бромид, йодид и др.). Фармакологическое действие этих соединений обусловлено главным образом наличием анионов, а не катионов. Поэтому они рассмотрены в группах элементов, входящих в состав соответствующего аниона.

7.2. В состав побочной подгруппы первой группы входят три элемента: медь, серебро и золото. В отличие от щелочных металлов они имеют на предпоследнем электронном слое 18 электронов, часть которых может перемещаться на внешнюю электронную орбиту. Это обстоятельство обуславливает переменную валентность указанных элементов. Все три элемента могут образовывать одновалентные катионы. Кроме того, широко известны двухвалентные соединения меди и трехвалентные соединения золота.

Характерной особенностью всех трех элементов является легкость восстановления до металлов из соединений с различной валентностью, а также способность образовывать комплексные соединения. Серебро и золото относятся к числу «благородных металлов». Они отличаются от других металлов тем, что с трудом окисляются в обычных условиях.

В ряду напряжений все три элемента расположены правее водорода, поэтому в разбавленных растворах минеральных кислот они в отсутствие окислителей не растворяются. В кислотах, проявляющих окислительные свойства (азотной, концентрированной серной), медь и серебро растворяются легко. Это свойство используется для получения солей, в том числе меди сульфата и серебра нитрата из металлической меди и серебра. Реакции восстановления широко используют для испытания препаратов меди и серебра, а также для получения коллоидных препаратов серебра.

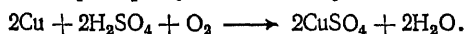
В медицинской практике применяют меди сульфат, серебра нитрат, коллоидные препараты серебра и очень ограниченно соединения золота.

ПРЕПАРАТЫ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ

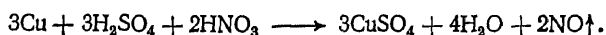
7.3. Медь известна с глубокой древности. Она сравнительно мало распространена в природе. В земной коре около 0,01% меди. Иногда медь встречается в виде самородков, но более распространены различные минералы. Важнейшими из них являются медный колчедан (халькопирит) CuFeS_2 ; медный блеск (халькозин) Cu_2S ; малахит $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$; азурит $\text{CuCO}_3 \cdot 2\text{Cu}(\text{OH})_2$ и др. Залежи медных руд в СССР встречаются в Казахстане, на Урале, в Закавказье.

В ГФ X включен препарат двухвалентной меди: меди сульфат.

Меди сульфат можно получить, действуя серной кислотой на металлическую медь в присутствии окислителей. В 1648 г. Глаубер получил меди сульфат (медный купорос), нагревая медь с серной кислотой. Этот способ лежит в основе современного промышленного производства меди сульфата. Металлическую медь растворяют в нагретой разбавленной серной кислоте при продувании воздуха:



В качестве окислителя можно использовать не кислород воздуха, а чистую азотную кислоту:



Полученный раствор выпаривают досуха для удаления воды и окислов азота.

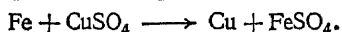
Т а б л и ц а 27

Свойства препарата меди сульфата

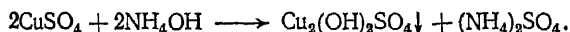
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Cupri sulfas — меди сульфат CuSO ₄ ·5H ₂ O (ГФ X, ст. 191)	Синие кристаллы или синий кристаллический порошок без запаха, металлического вкуса. Медленно выветривается на воздухе	Легко растворим в воде, очень легко — в кипящей воде, практически нерастворим в спирте. Водные растворы имеют нейтральную реакцию

Меди сульфат представляет собой кристаллогидрат и от других препаратов отличается характерной синей окраской (табл. 27). При выветривании или нагревании постепенно теряет кристаллизационную воду. Интенсивность окраски при этом постепенно снижается. Полная потеря кристаллизационной воды сопровождается обесцвечиванием препарата.

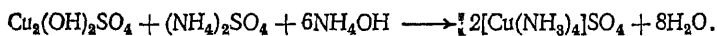
Для установления подлинности препарата используют свойство меди легко восстанавливаться из соединений. В качестве восстановителя берут железо в виде пластинки, которая при соприкосновении с раствором меди сульфата покрывается красным налетом металлической меди:



Ион меди можно идентифицировать, используя другую характерную особенность этого элемента — легко образовывать комплексные соединения с аммиаком. При добавлении аммиака из раствора меди сульфата вначале осаждается голубой осадок:

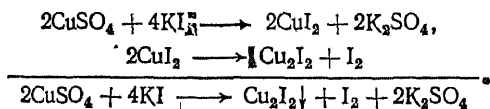


Осадок легко растворяется в избытке аммиака, образуя комплексное соединение темно-синего цвета:



Препарат дает характерную реакцию на сульфат-ион (с. 57).

Количественное определение препарата также основано на окислительных свойствах меди сульфата. В этом случае двухвалентный катион меди восстанавливается до одновалентного:



Количественное содержание меди сульфата в препарате может быть также установлено трилонометрическим методом (с. 53).

Хранят препарат по списку Б в хорошо укупленной таре, не допуская потери кристаллизационной воды, что может привести к передозировкам при приготовлении лекарственных форм.

Применяют меди сульфат главным образом в качестве наружного антисептического, вяжущего или прижигающего средства. Назначают в виде 0,25% растворов в глазной и урологической практике.

Внутри препарат применяют очень редко в качестве рвотного средства (10—30 мл 1% раствора) или при отравлении белым фосфором (100 мл 3—5% раствора). Высшая разовая доза меди сульфата 0,5 г (однократно).

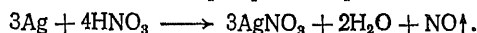
ПРЕПАРАТЫ СОЕДИНЕНИЙ СЕРЕБРА

7.4. Серебро было известно за 3000 лет до н. э. в Египте, Китае, Персии. В земной коре содержится 1·10⁻⁵% самородного серебра и содержащих его минералов. В состав минералов входят главным образом

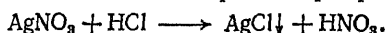
соединения серебра с серой и галогенами, например аргентит Ag_2S , кераргирит $AgCl$, бромаргирит $AgBr$, йодаргирит AgI и др. В нашей стране месторождения серебра встречаются в Средней Азии, Сибири, на Дальнем Востоке.

В медицинской практике применяют серебра нитрат и коллоидные препараты серебра: **колларгол** и **протаргол**.

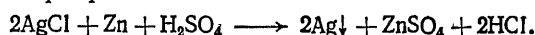
7.5. Принцип получения солей серебра аналогичен получению солей меди. Металлическое серебро растворяют в избытке азотной кислоты. Происходит процесс окисления серебра и образования соли:



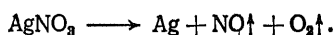
Для очистки от примесей полученный серебра нитрат осаждают из раствора соляной кислотой в виде хлорида серебра:



Хлорид серебра промывают и восстанавливают цинковой пылью до металлического серебра:



Затем вновь повторяют процесс получения серебра нитрата из очищенного металлического серебра и азотной кислоты. Полученный раствор концентрируют до кристаллизации. Кристаллы промывают водой и сушат в темноте. Под влиянием света, особенно в присутствии следов пыли, органических веществ, препарат темнеет, так как происходит восстановление серебра:



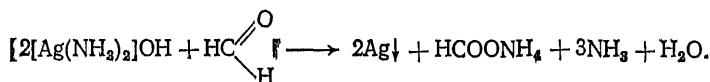
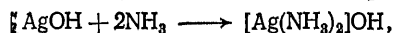
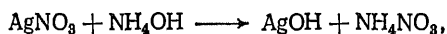
Препарат отличается характерной формой кристаллов (табл. 28).

Таблица 28

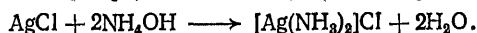
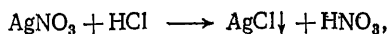
Свойства препарата серебра нитрат

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Argentii nitras — серебра нитрат $AgNO_3$ (ГФ X, ст. 75)	Бесцветные прозрачные кристаллы в виде пластинок или белых цилиндрических палочек, без запаха	Очень легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Водные растворы нейтральной реакции

В основе испытания подлинности серебра нитрата использованы те же принципы, что и при идентификации меди сульфата: восстановление и способность к комплексообразованию. Серебро восстанавливается из аммиачного раствора серебра нитрата при нагревании с раствором формальдегида:

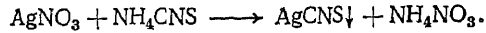


Ион серебра можно открыть с помощью реакции, которую используют для обнаружения аниона хлора (с. 18), но в данном случае реактивом служит раствор соляной кислоты или хлорида натрия. Хлорид серебра нерастворим в азотной кислоте, но растворяется в растворе аммиака с образованием комплексного соединения:

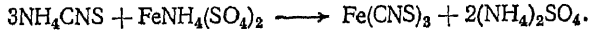


Нитрат-ион в препарате обнаруживают по реакции с дифениламином (с. 26).

Количественно препарат определяют роданометрическим методом:



Избыток роданида аммония взаимодействует с индикатором железозаммониевыми квасцами, окрашивая смесь в розово-желтый цвет:



Хранят препарат в хорошо укуренных банках с притертой пробкой, в защищенном от света месте, чтобы не допустить восстановления серебра нитрата до металлического серебра. Это следует учитывать при хранении не только препарата, но и его лекарственных форм. Препарат отнесен к списку А, так как его прижигающее действие (в больших концентрациях) может вызвать токсические явления.

Применение в медицинской практике серебра нитрата обусловлено его способностью образовывать растворимые альбуминаты при взаимодействии с белками. В зависимости от концентрации препарат проявляет антисептическое или прижигающее действие. Назначают наружно в водных растворах (1—2%) для лечения глазных и кожных заболеваний (трахоме, конъюнктивитах, эрозиях и т. д.). Для профилактики бленорей у новорожденных применяют 2% водные растворы. (Необходимо очень тщательно контролировать концентрацию!)

Текст-задание

- 7.1. Элементы первой группы имеют на ... слое ... электрон, но различаются строением ... и поэтому разделяются на две подгруппы: ... и Щелочные металлы ... имеют на предпоследней электронной орбите Они отличаются ... и образуют ... ионы, отдавая ... электрон. Щелочные металлы проявляют выраженные ..., а гидроксиды — ... свойства. В природе встречаются в виде ..., растворимых в В медицинской практике применяют препараты соединений натрия: ..., калия: Действие их обусловлено наличием
- 7.2. В подгруппу меди входят элементы: Они имеют по ... электронов на ... слое. Это обуславливает Поэтому в соединениях элементы ... валентны. Они легко вступают в реакции Серебро и золото относят к ... металлам, так как Получают соли меди и серебра путем Реакции восстановления солей меди и серебра используют для ... и В медицине применяют препараты меди ..., серебра ... и
- 7.3. В земной коре ... % меди в виде ... и минералов ..., состав которых: Залежи меди встречаются В ГФХ включен препарат ... (...). Получают его из ... в присутствии ... на основе реакций: Препарат представляет ... кристаллы или ... порошок. При нагревании или ... теряет ..., что сопровождается Легко растворим в ..., практически нерастворим в Подлинность устанавливают, используя свойство ... с помощью реакции: ... и по способности к ... на основе реакций: Сульфат-ион обнаруживают по реакции: Для количественного определения меди сульфата используют ... свойства и реакции: Может быть также применен ... метод, с использованием реакции: Хранят препарат в ... по списку Несоблюдение условий хранения ведет к ... и Применяют меди сульфат как ... средство в виде ... % растворов в ... практике. Внутри назначают как Высшая доза
- 7.4. Серебро было известно еще в В земной коре ... % серебра. Оно встречается в ... и в виде минералов: ..., состав которых: В нашей стране месторождения серебра В медицине применяют соль серебра ... (...) и ... препараты: ... (...) и ... (...).
- 7.5. Серебра нитрат (...) получают, действуя на ... избытком ... по реакции: Очистку препарата производят путем ..., используя реакции: Кристаллизуют и сушат в условиях ..., так как Препарат представляет ..., растворим Для установления подлинности используют ... свойства препарата и химические реакции: В результате испытаний наблюдают Количественно определяют ... методом (индикатор ...) на основе химических реакций: Хранят серебра нитрат в ... по списку Несоблюдение условий хранения приводит к Применение в медицине основано на ... Препарат обладает ... или ... действием в зависимости от ... Назначают ... в ... растворах ... % концентрации для магнезии: ... и профилактики ... у новорожденных

Глава 8. ВОСЬМАЯ ГРУППА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ МЕНДЕЛЕЕВА

81. Восьмая группа включает главную подгруппу (инертные газы) и побочную подгруппу, в которую входят три триады элементов (триада железа, триада рутения, триада осмия). Наибольшей общностью химических свойств характеризуются элементы триады железа (железо, никель, кобальт). Указанные три элемента в соединениях проявляют свойства металлов и почти исключительно двух- и трехвалентны. Железо может образовывать также шестивалентные соединения.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ

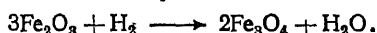
82 Железо известно с древнейших времен. Возникновение металлургии и применения железа (так называемый железный век) относится к VIII—VI векам до н. э.

Содержание железа в земной коре составляет 5,1% по массе. Изредка встречается самородное железо (феррит). Широко распространены различные минералы, содержащие главным образом кислородные и сернистые соединения железа: магнитный железняк (магнетит) Fe_3O_4 , красный железняк (гематит) Fe_2O_3 , железный шпат — сидерит $FeCO_3$, железный колчедан (пирит) FeS_2 и т. д. Богатые месторождения железных руд имеются в Советском Союзе на Урале, в Кривом Роге, в районе Курска (Курская магнитная аномалия), в Западной и Восточной Сибири, на Дальнем Востоке.

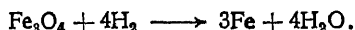
В медицинской практике применяют железо восстановленное и железа закисного сульфат.

83. Железо восстановленное, как об этом свидетельствует название препарата, получают либо путем электрохимического восстановления раствора железа закисного сульфата, либо путем восстановления окиси трехвалентного железа.

Процесс восстановления окисла водородом идет в две стадии. Вначале при температуре $300^\circ C$ получается закись — окись железа:

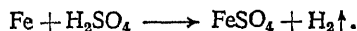


Затем при температуре $700^\circ C$ происходит восстановление до элементарного железа:



Полученный препарат имеет до 10% примеси закиси — окиси железа.

Железа закисного сульфат получают путем растворения избытка восстановленного железа в 25—30% растворе серной кислоты при нагревании до $80^\circ C$:

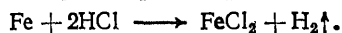


Раствор упаривают до кристаллизации и полученный препарат сушат при температуре $30^\circ C$.

Таким образом, каждый из препаратов может служить источником получения другого препарата.

По физическим свойствам препараты отличаются друг от друга, так как один из них является металлом, а второй — солью (табл. 29).

Для испытания подлинности и количественного определения железа восстановленного его предварительно превращают в соль двухвалентного (закисного) железа путем растворения в разведенных кислотах:



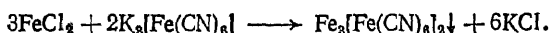
Эта же химическая реакция происходит в кислой среде желудочного сока при приеме внутрь железа восстановленного. Все последующие испытания аналогичны для обоих препаратов.

Таблица 29

Свойства препаратов железа и его соединений

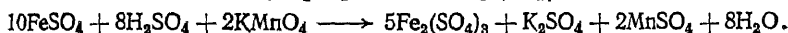
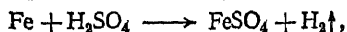
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Ferrum reductum — железо восстановленное Fe (ГФ X, ст. 267)	Мелкий серого или темно-серого цвета блестящий или матовый порошок. Притягивается магнитом	Нерастворим в воде, органических растворителях
Ferri (II) sulfas — железа закисного сульфат FeSO ₄ ·7H ₂ O (ГФ IX, ст. 183)	Прозрачные кристаллы светлого голубовато-зеленого цвета или кристаллический бледно-зеленый порошок. На воздухе выветривается	Легко растворим в воде с образованием растворов слабокислой реакции

Ион двухвалентного железа можно обнаружить в препаратах с помощью различных реакций. ГФ X рекомендует для этой цели реакцию образования синего осадка турбулевого синего при действии раствора феррицианида калия:



Сульфат-ион обнаруживают по реакции с раствором хлорида бария (с. 57).

Для количественного определения обоих препаратов используют способ окисления солей двухвалентного железа в трехвалентные с помощью титрованного раствора перманганата калия. Железо восстановленное предварительно растворяют в разведенной серной кислоте:



8.4. Хранят препараты в хорошо закупоренных банках в сухом месте, чтобы не допустить окисления железа восстановленного или потери кристаллизационной воды в железа закисного сульфате. Последний может также окисляться во влажном воздухе с образованием основной соли Fe₂(OH)₄SO₄. При температуре 64°C железа закисного сульфат плавится в своей кристаллизационной воде.

Железо играет важную роль в жизнедеятельности организма человека и животных. Оно входит в состав ферментов, гемоглобина и оказывает влияние на процессы кроветворения, поэтому применяют препараты железа в качестве противоанемического средства для лечения гипохромных (железодефицитных) анемий. Железо восстановленное назначают по 1 г на прием, железа закисного сульфат — по 0,05—0,3 г 3—5 раз в день сразу после еды.

Текст-задание

- 8.1. Восьмая группа периодической системы включает ... и ... подгруппы. Она отличается от других групп ... Наибольшей общностью ... характеризуется триада ... Элементы, входящие в нее (...), валентны и проявляют ... свойства. Железо в соединениях может иметь валентность ...
- 8.2 Железо содержится в земной коре (около ... %), главным образом в виде минералов ..., состав которых: Месторождения минералов в СССР расположены В медицине применяют неорганические препараты железа: ... (...) и ... (...).
- 8.3. Получают препараты железа путем ... или с помощью химических реакций: ... По физическим свойствам препараты отличаются, так как Они представляют собой ..., их растворимость Подлинность препаратов устанавливают с помощью реакции ..., после предварительного растворения в Сульфат-ион обнаруживают Количественное определение основано на ... свойствах При этом происходит реакция: ...

- 8.4. Хранят препараты железа в ... месте. Несоблюдение условий хранения приводит к Применение препаратов железа основано на Назначают для лечения ... в дозах

Глава 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ (РАДИОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ)

ПОНЯТИЕ О РАДИОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТАХ

9.1. Явление радиоактивности обнаружено в 1896 г. Анри Беккерелем и изучено Марией Склодовской-Кюри и Пьером Кюри, которые в 1898 г. открыли радий. Ими же были предложены понятия «радиоактивность», «радиоактивные элементы».

Радиоактивность — самопроизвольное превращение малоустойчивого изотопа одного химического элемента в другой. Это превращение сопровождается излучением α -, β - или γ -частиц: α -частицы представляют собой двукратно положительно заряженные ядра атомов гелия; β -частицы — электроны (β^-) или позитроны (β^+); γ -частицы — фотоны с очень короткими длинами волн, подобные рентгеновским лучам.

Радиоактивные вещества как при внешнем воздействии, так и особенно при приеме внутрь вызывают нарушение нормальной жизнедеятельности организма. Наибольшей токсичностью при приеме внутрь характеризуются изотопы, излучающие α -частицы. β -Излучение в 100 раз и γ -излучение в 1000 раз менее токсичны для организма. Вместе с тем γ -лучи обладают очень высокой проникающей способностью. Достаточно указать, что α -частицы задерживает обычный лист бумаги, γ -частицы — бетон толщиной 1 м. Вот почему α - и β -излучатели представляют наибольшую опасность при попадании внутрь организма. γ -Излучатели, действуя извне, обладают способностью образовывать из элементов, входящих в состав организма (кальция, натрия, фосфора и др.), радиоактивные изотопы.

9.2. Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от различных факторов: количества радиоактивного вещества, типа и энергии излучаемых частиц, периода их полураспада, физико-химических свойств, путей введения или проникновения в организм.

Радиоактивные изотопы могут накапливаться в определенных органах (тканях) или равномерно распределяться по всему организму. Присутствие радиоактивного элемента в том или ином органе легко установить по интенсивности γ -излучения с помощью счетчика (радиометра).

Из организма радиоактивные препараты выводятся постепенно через желудочно-кишечный тракт (до 90%) или через почки (до 10%), значительно реже через слизистую оболочку рта, кожу, потовые и молочные железы. Наиболее быстро выводятся из организма изотопы натрия, йода, фосфора, железа, имеющие к тому же небольшой период полураспада.

Указанные свойства послужили основой для применения радиоактивных изотопов, обладающих β - и γ -излучением, в качестве диагностических и лечебных средств. Применение радиоактивных изотопов в современной медицине довольно широко распространено и имеет очень большие перспективы.

Для диагностики злокачественных новообразований используют препараты, в молекуле которых содержатся радиоактивные элементы, поглощаемые тканью опухоли. Затем с помощью счетчика устанавливают локализацию опухоли. Препараты радиоактивного фосфора применяют для диагностики причины нарушения кровообращения в конечностях.

Препаратами радиоактивного железа устанавливают механизм возникновения анемии.

В лечебных целях применяют радиоактивные изотопы йода (при тиреотоксикозе), золота (при заболеваниях крови). Наиболее широкое распространение радиоактивные изотопы получили для лечения злокачественных заболеваний. В основе лечения использована способность избирательного накопления радиоактивных элементов опухолевой тканью. В результате этого создается локализованная зона высокой радиоактивности, разрушающая опухолевые клетки. Способы воздействия на злокачественные новообразования различны: введение в опухоль растворов радиоактивных препаратов, направленное воздействие γ -излучения радиоактивных препаратов кобальта, наружные аппликации (при раке кожи) и т. д.

Чрезвычайно важно дозирование радиоактивных препаратов с учетом их очень активного влияния и токсического действия на организм. Доза радиоактивного препарата зависит от характера излучения, целей применения (диагностика или лечение), индивидуальных особенностей организма и т. д. С целью учета индивидуальной переносимости больного перед применением препарата устанавливают индикаторную дозу (легко переносимую больным). После этого назначают лечебные дозы в пределах, допустимых по ГФ X или другой нормативно-технической документации.

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ И КОНСТАНТЫ

9.3. Процесс превращения одного радиоактивного изотопа в другой происходит с различной скоростью. Время, в течение которого число радиоактивных ядер в результате распада уменьшается вдвое, носит название периода полураспада. У различных радиоактивных изотопов этот период может колебаться от долей секунд до миллиардов лет.

Единицей измерения радиоактивности является «кюри» (Ки), выражающая собой количество любого радиоактивного вещества, в котором число распадов в секунду равно $3,7 \cdot 10^{10}$. На практике пользуются единицами: милликюри (мкюри, мКи), составляющую 0,001 Ки, и микрокюри (мккюри, мкКи) — 0,000001 Ки.

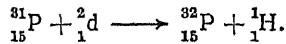
Таким образом, качество радиоактивных веществ характеризуется не массой, а количеством излучаемой энергии. Для оценки качества лекарственных радиоактивных препаратов, помимо установления периода полураспада, используют такие характеристики (константы), как удельная активность препарата (в мКи/мг — для радиоактивных препаратов и в мкКи/мл — для их растворов), относительная активность (выражается в процентах к общей активности). Помимо химической идентификации и определения количественного содержания элемента или вещества (в процентах), в радиоактивном препарате устанавливают также спектр β - или γ -излучения, который должен иметь характерную для данного изотопа линию с определенной энергией. Единицей измерения энергии радиоактивного излучения обычно служит мегаэлектронвольт (Мэв), т. е. величина в миллион раз большая, чем электронвольт. Спектр излучения устанавливают с помощью приборов — спектрометров.

Установление указанных характеристик будет рассмотрено на примере фармакопейных растворов радиоактивных препаратов.

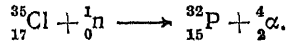
ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ И АНАЛИЗА РАДИОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

9.4. Получают радиоактивные препараты в циклотронах или урановых реакторах, используя для этого два способа. Один из них основан на бомбардировке дейтронами, а второй — потоком быстрых нейтронов.

Так, например, радиоактивный фосфор $^{32}_{15}\text{P}$ можно получить путем бомбардировки дейтронами фосфора $^{31}_{15}\text{P}$:

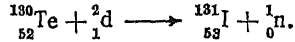


Действуя потоком быстрых нейтронов, получают радиоактивный фосфор из четыреххлористого углерода:

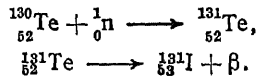


При этом выделяются α -частицы.

Радиоактивный йод $^{131}_{53}\text{I}$ получают путем бомбардировки дейтронами соединений изотопа теллура:



Более экономичным является способ получения радиоактивного йода, основанный на бомбардировке нейтронами тех же соединений теллура. Вначале образуется очень нестойкий изотоп теллура, который, теряя β -частицы, переходит в радиоактивный йод:



Особенность качественной и количественной оценки радиоактивных препаратов заключается в использовании не только химических и физико-химических методов, но и радиометрического анализа. Последний основан на измерении излучений радиоактивных изотопов. Активность радиоактивных препаратов устанавливают по β - или γ -излучению в величинах мкКи/мг. В основе различных способов радиометрического анализа использовано свойство α -, β - и γ -частиц, пролетая через вещество, срывать с атомов электроны и образовывать при этом положительно или отрицательно заряженные ионы. В силу своей подвижности (в воздухе или в газах) эти ионы становятся проводниками электричества. Указанный принцип является конструктивной основой ряда приборов для радиометрического анализа: ионизационной камеры, счетчика Гейгера — Мюллера, сцинтилляционных спектрометров.

Ионизационная камера — прибор, в котором один электрод закреплен на изоляторе, а другим электродом служат стенки камеры. Камера наполнена инертным газом (азот, аргон), между электродами поддерживается разность потенциалов порядка 300 В. Если к камере поднести радиоактивный изотоп, то в результате ионизации между электродами возникает ток, пропорциональный степени радиоактивности.

Счетчик Гейгера — Мюллера представляет собой прибор, основной частью которого является трубка, наполненная аргоном (под давлением 100 мм рт. ст. с примесью паров спирта). Между изолированными электродами, впаянными в трубку, поддерживается разность потенциалов около 1000 В. Под влиянием β - или γ -частиц из атомов газа выбиваются электроны, в результате чего возникает импульс тока, который регистрируется электромагнитным нумератором.

Сцинтилляционные спектрометры состоят из специального вещества — фосфора и кристалла, изготовленного из йодида натрия или цезия. Под действием γ -частиц в приборе возникают световые вспышки — сцинтилляции, которые попадают в фотоумножитель и преобразуются в электрический ток. Импульсы тока можно регистрировать как по количеству, так и по величине.

Идентификацию и количественное определение радиоактивных препаратов можно осуществлять всеми указанными приборами (счетчиками). Наиболее совершенными, точными и вместе с тем простыми из них являются сцинтилляционные. Они широко применяются в настоящее время в радиохимических лабораториях для исследования γ - и β -

излучения. Хранить приборы нужно в специальных помещениях, чтобы избежать загрязнения радиоактивными веществами.

Расчет содержания радиоактивных элементов довольно сложен. Поэтому для качественного и количественного анализа радиоактивных препаратов используют сравнительный способ расчета активности испытуемого препарата и **образцового источника** излучения (эталоны) в идентичных условиях. При этом устанавливают удельную активность и относительную активность по сравнению с эталоном.

При испытании доброкачественности радиоактивных препаратов важное значение придается не только наличию химических примесей (например, мышьяка), но и радиохимическому составу препарата. Последний устанавливается путем сочетания двух методов: распределительной бумажной хроматографии (или электрофореза) и радиометрического анализа. Полное удаление радиоактивных примесей практически невозможно. Поэтому принято считать препарат радиохимически чистым, если радиоактивные примеси не вызывают побочного действия. В фармакопейных радиоактивных препаратах допускается 0,01—0,02% радиоизотопных примесей. Радиоизотопная чистота препаратов гарантируется заводом-изготовителем.

ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА РАДИОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

9.5. Специфические свойства радиоактивных препаратов требуют соблюдения особых условий их упаковки, хранения и транспортировки.

Радиоактивные вещества, не используемые в работе, должны находиться в хранилищах, где имеется защита от проникающих излучений и вытяжная вентиляция со специальными фильтрами. Для хранения предусматриваются ниши, колодцы, сейфы, защищенные бетоном, стальными или свинцовыми плитами, снижающими дозы излучений до предельно допустимых.

Хранят α - и мягкие β -излучатели в контейнерах-пеналах из пластмассы. Источники жесткого β -излучения дополнительно экранируют свинцом. γ -Излучатели хранят в свинцовых или чугунных контейнерах. В этих контейнерах осуществляют и транспортировку радиоактивных препаратов. Хранение радиоактивных веществ в открытом виде (негерметической упаковке) разрешается только в строго установленных количествах.

Растворы фармакопейных радиоактивных препаратов выпускают во флаконах, не только закрытых резиновыми пробками и металлическими колпаками, но обязательно упакованных в защитные контейнеры. Флаконы должны иметь этикетку с названием препарата и изотопа, а к контейнеру прилагают паспорт, в котором указывают активность препарата и содержание в нем химических, радиохимических и радиоизотопных примесей.

Хранят растворы радиоактивных препаратов по типу хранения препаратов списка А в специальных шкафах для радиоактивных веществ, строго соблюдая «Санитарные правила работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений». После истечения срока годности препараты подлежат возврату на завод-изготовитель. Ни в коем случае не разрешается выбрасывать растворы радиоактивных веществ в канализацию или мусоропроводы (мусорные ящики).

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ РАДИОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

9.6. В ГФ X включено три раствора радиоактивных препаратов (табл. 30). По свойствам они представляют собой прозрачные, бесцветные или слегка желтоватые жидкости, имеющие рН от 5,6 до 8,0. Получают их путем растворения соответствующих препаратов в изотониче-

Таблица 30

Свойства радиоактивных препаратов (по ГФ X)

Название препарата	Удельная активность, мкКи/мл	Относительная активность, %	Примеси радионуклидов, %	pH растворов	Спектр γ -излучения, МэВ	Период полураспада, дни	R_T	Содержание элемента (вещества), мг/мл
Solutio Natrii chromatis Chromo-51 notati pro injectionibus — раствор натрия хромата, меченого хромом-51, для инъекций (ГФ X, ст. 622)	0,2—0,5	95	0,01	6,0—8,0	0,32	27,8	0,75—0,80	0,05
Solutio Natrii phosphatis Phosphoro-32 notati pro injectionibus — раствор натрия фосфата, меченого фосфором-32, для инъекций (ГФ X, ст. 623)	2,0—10,0	98	0,02	6,0—7,0	—	14,2	0,77	3,6
Solutio Natrii o-iodhippuratis Iodo-131 notati pro injectionibus — раствор натрия о-йодгиппурата, меченого йодом-131, для инъекций (ГФ X, ст. 624)	0,1	98	0,01	5,6—8,0	0,364	8	—	5—20

ском 0,9% растворе хлорида натрия или в воде с последующей стерилизацией в автоклаве при 120 °С в течение 20 мин. В способах испытаний фармакопейных радиоактивных препаратов много общего.

Установление их подлинности складывается из двух этапов. Первый из них основан на использовании обычных аналитических реакций или УФ-спектрофотометрии. Так, для идентификации натрия фосфата реактивом служит раствор нитрата циркония, образующий с препаратом белый аморфный осадок. Натрия хромат и натрия о-йодгиппурат идентифицируют, сравнивая УФ-спектры поглощения растворов испытуемых и стандартных образцов в области 220—400 нм. Спектр поглощения раствора натрия хромата в растворе едкого натра имеет два максимума поглощения (280 и 370 нм). Для водного раствора натрия о-йодгиппурата отношение оптических плотностей при 230 и 240 нм должно быть 1,7—1,8.

Второй этап испытаний основан на использовании радиометрического анализа. Устанавливают спектры γ - или β -излучения, характеризующие радиоактивные свойства препаратов. γ -Излучение регистрируют с помощью сцинтилляционного или другого γ -спектрометра, а β -излучение с помощью торцового счетчика.

Спектры γ -излучения растворов натрия хромата, меченого хромом-51, и о-йодгиппурата, меченого йодом-131, сопоставляют с соответствующими образцовыми растворами ^{51}Cr и ^{131}I , имеющими характерные γ -линии с определенной энергией (см. табл. 30).

Для раствора натрия фосфата, меченного фосфором-32, устанавливают кривую β -излучения путем сравнения с образцовым раствором ^{32}P в строго идентичных геометрических условиях. Допустимые отклонения толщины слоя половинного поглощения не должны превышать $\pm 5\%$.

Активность γ - и β -излучения растворов препаратов уменьшается с периодом полураспада, который находится в пределах от 8 до 27,8 дня (см. табл. 30).

9.7. Для установления радиохимического состава растворов радиоактивных препаратов натрия хромата и натрия фосфата используют бумажную хроматографию, а в случае *o*-йодгиппурата — электрофорез. После выполнения хроматографического или электрофоретического разделения хроматограмму (электрофореграмму) высушивают, устанавливают распределение активности (радиометрическим методом) и величину R_f (см. табл. 30). Относительная активность пятен соответствующих препаратов должна быть 95—98% (см. табл. 30) по сравнению с общей активностью хроматограммы (электрофореграммы).

Удельную активность растворов препаратов определяют по β - или γ -излучению путем сопоставления показаний измерительной установки (ионизационной камеры или счетчика) от испытуемого раствора препарата и от образцового источника. Измерения выполняют в одинаковых условиях, стремясь к тому, чтобы показания от раствора препарата и от образцового источника были близки по величине. Затем вычисляют величину удельной активности по формуле, приведенной в соответствующей статье ГФ X. Удельная активность растворов фармакопейных препаратов находится в пределах 0,1—10 мкКи/мл на день поставки препарата (см. табл. 30).

При испытании доброкачественности раствора натрия фосфата, меченного фосфором-32, производят определение примеси мышьяка. Для этой цели используют метод эмиссионного спектрального анализа в ультрафиолетовой области, сравнивая спектры сухих остатков раствора препарата и эталона. Содержание мышьяка в препарате не должно превышать 3 мкг/мл.

Количественное определение общего хрома, фосфора и *o*-йодгиппурата натрия в фармакопейных препаратах выполняют методом ультрафиолетовой спектрофотометрии. Оптическую плотность растворов точных объемов препаратов измеряют на спектрофотометре относительно растворителей и затем рассчитывают концентрацию. Методики анализа и формулы расчета приведены в ГФ X (с. 632, 635, 637), а содержания хрома, фосфора и *o*-йодгиппурата дано в табл. 30.

Таблица 31

Применение и срок годности радиоактивных препаратов

Название препарата	Применение в медицине	Дозы, мкКи		Срок годности, дни
		in vivo	in vitro	
Растворы для инъекций: натрия хромата, меченного хромом-51	Для диагностики заболеваний крови и желудочно-кишечных кровотечений	50—100	80—150	90
натрия фосфата, меченного фосфором-32	Для диагностики злокачественных новообразований. Для лечения злокачественных новообразований	10—20	—	60
		1—2	—	
натрия <i>o</i> -йодгиппурата, меченного йодом-131	Для исследования функциональной деятельности почек	5—15	—	20

Упаковывают и хранят растворы радиоактивных препаратов, руководствуясь указанными выше правилами (с. 76), требованиями ГФХ и сроками годности (табл. 31).

Применяют фармакопейные растворы радиоактивных препаратов в медицинской практике для диагностики и лечебных целей в соответствующих дозах (см. табл. 31).

При применении радиоактивных препаратов необходимо строго соблюдать технику безопасности и правила работы с радиоактивными веществами.

Текст-задание

- 9.1. Явление радиоактивности открыто ... и изучено ... в ... г. Радиоактивность — это ... превращение ... Оно сопровождается излучением ... частиц, которые представляют собой: ... При ... воздействии на организм радиоактивные вещества вызывают ... Токсичность α -, β - и γ -излучения различается ... Проникающая способность наибольшая у ... частиц, которые, проникая в организм, образуют ...
- 9.2. Действие радиоактивных изотопов на организм зависит от ... Распределяются они в организме ..., где их можно затем обнаружить с помощью ... Выводятся из организма радиоактивные вещества через ... В медицине радиоактивные изотопы применяют в качестве ... и ... средств. Диагностика злокачественных новообразований основана на ... Радиоактивные препараты фосфора и железа используют для ... В лечебных целях применяют ... Принцип лечения злокачественных заболеваний основан на ... Способы воздействия на опухоль: ... Доза радиоактивных препаратов зависит от ... Перед применением устанавливают ... дозу, а затем ...
- 9.3. Процесс распада радиоактивного изотопа характеризуется величиной ..., которая определяется ... и может колебаться от ... до ... Единица измерения радиоактивности называется ... Она выражает ... распадов в ... Тысячная ее часть называется ..., миллионная — ... Качество радиоактивного препарата устанавливают по следующим характеристикам (константам): ...
- 9.4. Получают радиоактивные препараты в ... путем бомбардировки ... или ... Схема получения радиоактивных изотопов: фосфора ..., йода ... Сущность качественного и количественного анализа радиоактивных препаратов состоит в ... Радиометрический анализ основан на ... Принцип устройства ионизационной камеры и счетчика Гейгера — Мюллера состоит ... Устройство сцинтилляционного спектрометра основано на ... Наиболее совершенными приборами являются ..., так как они позволяют ... С целью упрощения расчетов для анализа радиоактивных препаратов пользуются ..., устанавливая ... и ... Особенностью испытаний доброкачественности является ... Для этой цели используют ... и ... методы. Допустимые количества радиохимических примесей ... %. Они не должны вызывать ...
- 9.5. Хранят радиоактивные вещества в ... Условия хранения зависят от характера ... Транспортируют ... излучатели в ... Растворы радиоактивных препаратов упаковывают в ..., на этикетке и в паспорте указывают ... Хранят растворы в ..., соблюдая правила ... Срок годности зависит от ..., после истечения срока необходимо ...
- 9.6. В ГФХ включены три раствора радиоактивных препаратов: ... (...), ... (...), ... (...). По свойствам они представляют ..., рН растворов от ... до ... Получают их путем ... Подлинность фармакопейных препаратов устанавливают ... и ... методами, используя приборы: ... Спектры γ - или β -излучения идентифицируют путем ... Активность излучения зависит от ..., продолжительность которого ... дней.
- 9.7. Радиохимический состав проверяют, используя методы ... и ... анализа в следующей последовательности ... Относительная активность ... должна составлять ... %. Удельная активность фармакопейных препаратов должна быть ..., ее определяют путем ... с помощью ... Примесь мышьяка в ... не должна превышать ..., ее определяют методом ... Количественное определение элемента или вещества выполняют методом ..., сущность которого ... Применяют в медицинской практике для ... и ... Особенности применения каждого препарата: ... Назначают их в дозах ... Срок годности ...

II. ОРГАНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Глава 10. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КЛАССИФИКАЦИИ, СПОСОБАХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

10.1. Органические вещества — объекты изучения органической химии. Некоторые из них известны человечеству с незапамятных времен (уксус, винный спирт, красители), другие получены алхимиками (этиловый эфир, мочеви́на и др.). Однако возникновение органической химии как науки относят к концу XVIII — началу XIX веков, когда были выделены из растительных, животных продуктов и получены синтетическим путем соединения углерода. К настоящему времени известно более 1 млн. органических веществ, в то время как на долю неорганических приходится около 50 тыс.

Химия органических лекарственных веществ как наука возникла в процессе развития органической химии. Первыми лекарственными веществами органической природы были уксусная кислота и этиловый спирт. Интенсивные исследования химии природных веществ растительного и животного происхождения в конце XVIII века, исследования в области красителей, элементоорганических соединений в конце XIX века приводили к пополнению арсенала лекарственных средств.

Одновременно происходит непрерывный процесс сокращения номенклатуры неорганических лекарственных препаратов. Достаточно указать, что если в первой русской фармакопее их было включено 150 (70%), то в ГФ X — всего 43 (около 9%).

Первые синтетические органические лекарственные препараты были получены в последней четверти XIX века (антифебрин, амидопирин, фенацетин и др.). С этого периода начинается бурное развитие исследований в области синтеза, которое привело к созданию ценнейших синтетических препаратов, не имеющих себе подобных среди природных веществ (жаропонижающих, наркотических, снотворных и др.). Создание таких лекарств стало возможным в результате совместных усилий исследователей в области химии, биологии, медицины и фармации.

10.2. В соответствии с основными принципами химической классификации лекарственных веществ органические лекарственные препараты подразделяют на производные алифатического, алициклического (гидроароматического), ароматического и гетероциклического ряда. Значительная часть лекарственных препаратов, применяемых в медицине, относится к числу алифатических или ароматических соединений. В основу их классификации положена химическая структура соответствующих алифатических или ароматических углеводов. Такой принцип принят потому, что углеводороды в большинстве органических соединений составляют основу молекулы.

Алифатические соединения, применяемые в качестве лекарственных препаратов, могут быть классифицированы на следующие основные

группы: предельные углеводороды и их галогенопроизводные; спирты; альдегиды и их производные; карбоновые кислоты и их соли; аминокислоты алифатического ряда; простые эфиры; сложные эфиры; амидированные производные угольной кислоты; алифатические амины и их производные.

Ароматические соединения, применяемые в качестве лекарственных препаратов, классифицируют на фенолы и их производные; ароматические кислоты и их соли; производные фенолокислот; ацетаминопроизводные ароматического ряда; амидированные производные сульфокислот; производные амидов сульфаниловой кислоты; производные аминокислот ароматического ряда.

Препараты — элементарноорганические соединения классифицируют по характеру элемента, входящего в состав молекулы (глава 28). Органические препараты гидроароматического ряда представляют собой небольшую группу, включающую в основном препараты терпенов (глава 29). Классификация препаратов, имеющих гетероциклическую структуру, рассматривается в главе 30.

ИСТОЧНИКИ И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

10.3. Источниками получения синтетических органических лекарственных препаратов являются продукты переработки нефти, каменного угля, горючих сланцев и древесины. Некоторые из этих продуктов фармакологически активны, но чаще их используют в качестве исходных веществ для синтеза лекарственных препаратов.

Переработкой полезных ископаемых занимается коксохимическая, нефтехимическая, лесохимическая и другие отрасли промышленности. Так, например, каменный уголь подвергают сухой перегонке на коксохимических и газовых заводах. Полученные при этом коксовый газ, кокс и каменноугольную смолу разделяют. Кокс, состоящий почти полностью из углерода, используют в металлургии, коксовый газ — как топливо. Каменноугольная смола представляет собой сложную смесь, состоящую из более чем 400 различных ароматических и гетероциклических соединений. С помощью ректификационных колонок ее подвергают разделению на фракции. В табл. 32 указаны температурные интервалы (пределы выкипания) и основные продукты, содержащиеся в каждой фракции.

Таблица 32

Фракции каменноугольной смолы

Название фракции	Пределы выкипания, °С	Основные компоненты
Легкое масло	До 170	Бензол, толуол, ксилол, тиофен, сероуглерод, пиридин и др.
Фенольная фракция	170—210	Фенол, крезолы, нафталин, азотистые и сернистые соединения (инден, кумарон и др.)
Нафталиновая фракция	210—230	Нафталин, метилнафталин, тионафтен, индол и др.
Поглотительная фракция	230—270	Производные нафталина, аценафтен, флуорен, индол и др.
Антраценовая фракция	270—360	Антрацен, фенантрен, карбазол, их аналоги, парафины и др.
Пек каменноугольный	Выше 360	Парафины, пирен, хризен и др.

Затем каждую фракцию подвергают разгонке в более узком температурном интервале, выделяя индивидуальные вещества. Для их очи-

стки используют адсорбцию, обработку серной кислотой (сульфирование), щелочами (выделение фенолятов) и т. д. Выделенные индивидуальные вещества служат исходными продуктами для синтеза различных органических веществ, в том числе лекарственных препаратов.

Аналогичной переработке подвергают древесину, которая при сухой перегонке образует древесный уголь и две фракции жидкостей. Одна из них содержит метиловый спирт, ацетон и уксусную кислоту, а другая (древесный деготь) — фенолы и некоторые другие органические вещества.

Продукты сухой перегонки сланцев — различные содержащие серу соединения, например гетероциклические соединения — производные тиофена.

Наиболее ограниченно используют в качестве исходных веществ для синтеза лекарственных препаратов продукты переработки нефти, которая представляет собой смесь главным образом углеводородов различных классов. В медицине и фармации применяют некоторые смеси предельных углеводородов, получаемые при перегонке нефти.

10.4. В настоящее время около 70% лекарственных препаратов получают синтетическим путем. По источникам получения их разделяют на две группы: синтетические и полусинтетические. К первым относят лекарственные препараты, получаемые путем синтеза из простых органических веществ алифатического, ароматического или гетероциклического строения. Источниками получения полусинтетических лекарственных препаратов являются природные вещества, структура которых видоизменяется в процессе синтеза. Примером может служить тропин, который получают путем гидролиза из суммы тропановых алкалоидов, а затем на его основе создают такие полусинтетические препараты, как гоматропин и тропацин.

Как синтетические, так и полусинтетические препараты получают, как правило, в несколько стадий, используя при этом различные химические реакции, в частности процессы введения заместителя (галогенирование, сульфирование, нитрование, нитрозирование); процессы превращения введенных заместителей (восстановление, окисление, диазотирование, алкилирование, ацилирование); процессы, изменяющие углеродный скелет органического соединения (реакции конденсации, перегруппировки) и т. д.

Наряду с химическими превращениями при получении лекарственных веществ широко применяют физические методы: фильтрование, кристаллизацию, осаждение, выпаривание, высушивание, перегонку; физико-химические методы, особенно различные виды хроматографии (адсорбционная, ионообменная).

Для органических лекарственных веществ, содержащих асимметрический углеродный атом или способных существовать в виде нескольких геометрических изомеров, важнейшей (и часто очень сложной) технологической операцией является их разделение. Это вызвано тем, что в большинстве случаев физиологической активностью обладает только один из изомеров.

Таким образом, получение органического лекарственного вещества — это сложный процесс, нередко состоящий из 10—20 и более стадий и включающий множество технологических операций, основанных на использовании химических, физических и физико-химических методов. Выход готовой продукции зависит от сложности технологии получения и колеблется в очень широких пределах (от 1—2% до 50—80%).

Важнейшее значение для лекарственного препарата имеет степень его чистоты, которая нормируется требованиями ГФХ или другой нормативно-технической документацией: фармакопейная статья, временная фармакопейная статья, Межреспубликанские технические условия и др.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ОСОБЕННОСТИ

105. В органическом анализе используют физические константы веществ и продуктов их взаимодействия, качественное и количественное определение элементов (элементный анализ), функциональный анализ, основанный на обнаружении и установлении содержания тех или иных функциональных групп в органических соединениях. Элементный анализ, особенно количественный, пока не нашел широкого применения для контроля качества лекарств ввиду трудоемкости и необходимости довольно сложной аппаратуры. Этим методом в основном анализируют элементарноорганические соединения и определяют азот в органических соединениях (ГФ X, с. 762).

Функциональный анализ используют для испытания подлинности и количественного определения лекарственных препаратов. Известно большое число химических реакций, основанных на взаимодействии функциональных групп с различными реактивами. К их числу относят качественные реакции на спиртовую и карбоксильную группы (образование сложных эфиров), восстановительные реакции альдегидной группы, общие реакции на сложноэфирную группу (основанную на ее омылении), на первичную ароматическую аминогруппу (диазотирование и азосочетание), на фенолы, салицилат- и бензоат-ионы (с раствором хлорида окисного железа) и др. Часть указанных реакций (омыление сложных эфиров, диазотирование) лежит в основе способов количественного анализа органических лекарственных препаратов.

В ряде испытаний использованы реакции, основанные на химических свойствах, которые придает молекуле вещества присутствие той или иной функциональной группы. Так, например, для качественного и количественного анализа производных фенолов и анилина применяют реакции галогенирования (бромирования, йодирования). На этих реакциях основаны броматометрический, йодометрический, йодхлорометрический методы. Целый ряд органических лекарственных препаратов количественно определяют методом нейтрализации.

Можно оттитровать щелочью препараты, представляющие собой органические кислоты, а также гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, лактаты, гидротартраты органических оснований или вещества, содержащие в молекулах имидные группы (барбитураты, сульфаниламиды).

Вещества, проявляющие в водных растворах основные свойства (гексаметилентетрамин, амидопирин, сильные органические основания и др.), титруют кислотами. Широкое распространение в анализе органических лекарственных препаратов получил метод титрования в неводных растворителях.

Физико-химические методы все шире применяют в фармацевтическом анализе как для качественной, так и для количественной оценки. Чаще всего используют поляриметрию, рефрактометрию, различные виды фотометрии (УФ-спектрофотометрию, фотоколориметрию), потенциометрию. В ГФ X включены современные физико-химические методы, такие, как спектрофотометрия в ИК-области, флюорометрия, шоттлоу-графія, хроматография (на бумаге и в тонком слое сорбента). Большие перспективы открывает использование различных вариантов дифференциальной фотометрии, денситометрии, интерферометрии, электрофореза, газожидкостной хроматографии, метода фазовой растворимости, термографии, а также сочетание комплекса физико-химических методов для дальнейшего совершенствования контроля качества лекарств. Делом ближайшего будущего является внедрение в фармацевтический анализ масс-спектрометрии, методов ядерно-магнитного и парамагнитного резонанса, лазерной спектроскопии КР.

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ МОЛЕКУЛЫ ОРГАНИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА И ЕГО ДЕЙСТВИЕМ НА ОРГАНИЗМ

10.6 Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм не только имеет огромное значение в широком биологическом плане, но и представляет интерес для философии. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез лекарственных веществ, обладающих заданным фармакологическим действием. Однако, несмотря на более чем столетний труд ученых многих поколений, к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности для отдельных групп сравнительно простых органических веществ. Причина сложности проблемы заключается прежде всего во многообразии факторов, оказывающих влияние на биологическое действие вещества.

Физические или физико-химические свойства вещества являются функцией его химического строения. Вместе с тем механизм первичной фармакологической реакции сводится к физическому или физико-химическому взаимодействию между клеткой и молекулой лекарственного вещества. Это взаимодействие (по Н. В. Лазареву) выражается схемой

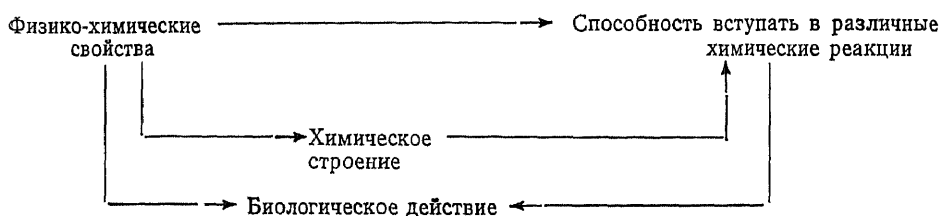


Схема очень наглядно свидетельствует о том, что на биологическое действие оказывают влияние как способность вещества вступать в химические реакции, так и его физико-химические свойства.

10.7. Накопленные к настоящему времени данные о связи между реакционной способностью и фармакологическим действием органических веществ позволили установить ряд закономерностей. Алифатические соединения, как правило, влияют на чувствительные нервные волокна, а ароматические — на двигательные. На многочисленных примерах показано, что ненасыщенные соединения более активны, чем насыщенные. Введение в молекулу алифатических радикалов, разветвление их цепей, а также введение галогенов усиливает фармакологическую активность вещества. Если органическое соединение способно отщеплять водород, то последний оказывает раздражающее действие на клетки.

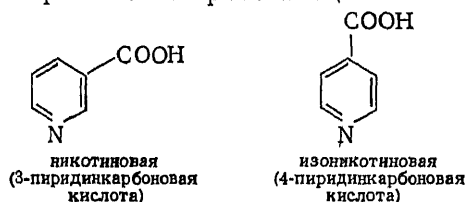
Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу спиртового гидроксила усиливает фармакологический эффект, причем активность растет от первичных к третичным спиртам. Накопление гидроксильных групп в спиртах снижает наркотическое действие у алифатических соединений. Введение карбонильной группы (альдегида, кетона) усиливает фармакологическое действие. Карбоксильная группа благодаря наличию двух атомов кислорода, наоборот, снижает токсичность, улучшает растворимость («облагораживает» действие). Наличие карбоксильной группы способствует направлению вещества в кровь. Поэтому при приеме больших доз органических кислот они накапливаются в крови и могут вызвать уменьшение количества эритроцитов и других элементов крови.

Функциональные группы, содержащие азот, усиливают действие веществ на различные отделы нервной системы. Наличие в молекуле аминогруппы способствует направлению вещества к нервным клеткам.

Соединения типа аммиака раздражают нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывают спазмы и судороги; накопление в них алкильных радикалов ослабляет этот эффект. Введение нитрогруппы оказывает влияние на продолговатый мозг, а нитрозогруппы — сосудорасширяющее действие. Переход третичных аминов в четвертичные аммониевые основания меняет фармакологическое действие — из судорожных ядов вещества превращаются в ганглиоблокирующие.

10.8. Таково влияние отдельных функциональных групп на фармакологическую активность. Значительно меньше исследован вопрос о направленности и силе действия веществ, содержащих две или более функциональных групп. Некоторые данные по этому вопросу получены на примере ароматических соединений (см. главу 20). Проблема пока решается на моделях отдельных групп соединений. Но даже в этом случае необходима колоссальная работа, связанная подчас с синтезом и исследованием фармакологического действия многих сотен и тысяч соединений. Результаты, достигнутые в данном направлении, будут рассмотрены на примере производных амидов сульфаниловой кислоты, барбитуровой кислоты, пиридинкарбоновых кислот, производных хинолина, а также в ряду некоторых алкалоидов, гликозидов, гормонов, витаминов и антибиотиков.

Нередко очень незначительные изменения в химической структуре веществ приводят к резкому снижению фармакологического эффекта вплоть до полного его исчезновения. Такое явление наблюдается на примере никотиновой кислоты, являющейся витамином РР, и изоникотиновой кислоты, совершенно не проявляющей витаминной активности:



Вместе с тем гидразид изоникотиновой кислоты и его производные обладают высокой противотуберкулезной активностью, а гидразид никотиновой кислоты вовсе не обладает этим действием.

В других случаях вещества различной химической природы имеют идентичное биологическое действие. Таким примером могут служить природные эстрогенные гормоны (стероидные соединения) и их синтетические аналоги (производные дифенилгексана и стильбена).

Мало изучены пока явления отличия фармакологической активности у различных изомеров. Даже такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по своей токсичности. Наименее токсичен из них *мета*-изомер (резорцин). Биологическое действие зависит от *цис-транс*-изомерии, *трео-эритро*-изомерии, оптической изомерии.

Оптическая изомерия в одних случаях практически не оказывает влияния на физиологическую активность (оптические изомеры камфоры), в других случаях активны только правовращающие изомеры (пахикарпин, препараты пенициллинов). Однако чаще всего более высокой биологической активностью обладают левовращающие изомеры. Так, левовращающие гиосциамин в 40 раз, адреналин в 17 раз, тироксин в 4 раза активнее своих правовращающих антиподов.

Нередки случаи одновременного влияния нескольких типов изомерии на фармакологическое действие. Так, препарат пихокарпина представляет собой правовращающий *цис*-изомер, а левомицетин — левовращающий *D-трео*-изомер.

10.9. Фармакологическая активность зависит также от физических свойств веществ, в частности от растворимости в воде и липидах. Рас-

творимость влияет на всасывание, выведение вещества из организма. Классическим примером в этом отношении является нерастворимый в воде бария сульфат, который принимают внутрь по 100 г и более как рентгеноконтрастное средство. В то же время малые количества растворимых солей бария вызывают тяжелое отравление.

Влияет на фармакологическую активность и степень дисперсности лекарственного вещества. Это относится, например, не только к таким неорганическим препаратам, как сера осажденная, ртути окись желтая, алюминия гидроксид, но и к антибиотику гризеофульвину. Активность последнего возрастала в 2 раза при изготовлении высокодисперсной формы с размером частиц не более 4 мкм.

В последнее время установлено влияние на фармакологическую активность таких факторов, как форма кристаллов, полиморфизм, меж-атомные расстояния в молекуле, «водородные связи» и другие физические и физико-химические свойства веществ. Исследования влияния указанных факторов входят в круг проблем биофармации.

Текст-задание

- 10.1. Органические вещества известны ... Их научные исследования начаты .., что привело ... Одновременно сокращается число ..., о чем можно судить по ... Первые синтетические препараты: ... получены в ... Это положило начало .. и стало возможным вследствие ...
- 10.2. Органические лекарственные препараты классифицируют ... Классификация ... основана на ... Препараты, представляющие алифатические соединения, классифицируют на ... , ароматические — на ... , элементарноорганические подразделяют по ..., гидроароматические включают ...
- 10.3. Источниками получения .. препаратов являются ... При ... переработке каменного угля получают ... Каменноугольная смола включает ... Ее разделяют путем ... на ..., которые содержат ... Затем подвергают ..., получая ..., которые используют для ... При .. обработке древесины выделяют ..., а из сланцев — . . Нефть представляет .., выделенные из нее ... используют в ...
- 10.4. Путем синтеза получают около ... препаратов. По ... получения различают .. препараты. Синтетические получают путем ..., а полусинтетические — ... Например, гоматропин и тропацин синтезируют из ... Для синтеза используют процессы: ... Наряду с ... применяют ... методы, в том числе ..., а в последние годы также ... Важной ... операцией является ..., необходимость которой вызвана ... Процесс синтеза ... препарата состоит из ... и включает ... стадий. Выход ... составляет ... и зависит от ... Важное значение имеет степень ..., которая нормируется ...
- 10.5. Способы анализа органических веществ основаны на ... в отличие от неорганического анализа, который включает ... Из способов элементного анализа используют ... Функциональный анализ применяют для ... например качественные реакции на ..., количественный анализ ... основан на ... Для ряда испытаний ... и способов ... использованы свойства молекул, которые ..., например, ... Метод нейтрализации применим к ... Из физико-химических методов для ... используют ...; перспективны для применения ...
- 10.6. Установление зависимости между ... представляет ... Решение этой проблемы позволило бы ..., однако ввиду ... пока удалось ... Причина сложности состоит в ... Свойства вещества есть функция ... Взаимодействие между ... можно выразить схемой (по ...): ..., которая показывает ...
- 10.7. Связь между ... подтверждается тем, что алифатические соединения влияют на ..., а ароматические на ... Введение в молекулу ... групп, а также усиливает ... Водород, если он ..., оказывает ... Влияние кислорода зависит от ..., например спиртовая группа вызывает ..., карбонильная — ..., карбоксильная — ... Азотсодержащие группы усиливают ..., так, аминогруппа ...; Соединения типа аммиака раздражают ... Введение нитрогруппы приводит к ..., нитрогруппы — к ... Четвертичные ... основания по сравнению с ... меняют ...
- 10.8. Изучение влияния на организм вещества, содержащего ... группы, решается на моделях ... путем ... Пример с никотиновой и ... кислотой, а также с их гидрозидами (формулы которых: ...) показывает, как ... изменения в ... приводят к ... В других случаях, наоборот, ... Например, эстрогенное действие проявляют ... Такие виды изомерии, как ..., влияют на ... Из оптических изомеров чаще более активны ..., но в ряде случаев ... Могут на ... влиять одновременно ..., например ...
- 10.9. Биологическая активность зависит от ... свойств, в частности растворимости в ..., так как это связано с ... Примером может служить ...

Степень дисперсности влияет на ..., например ... На фармакологическую активность могут воздействовать такие факторы, как ... Исследованием ... занимается биофармация.

Глава 11. ПРЕДЕЛЬНЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ И ИХ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ

ПРЕПАРАТЫ ПРЕДЕЛЬНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

11.1. Предельные (насыщенные) углеводороды, или алканы, представляют собой гомологический ряд соединений углерода с водородом. Общая формула C_nH_{2n+2} . Эти соединения входят в состав очень сложных смесей природного газа, нефти и др.

Физические свойства предельных углеводородов находятся в зависимости от количества атомов углерода в молекуле. Низшие члены этого ряда: метан, этан, пропан и бутан — газообразные вещества; от пентана C_5H_{12} до гептадекана $C_{17}H_{36}$ — жидкости; при более высоком содержании атомов углерода — твердые тела. Жидкие углеводороды имеют запах бензина, а твердые запаха не имеют. Предельные углеводороды практически нерастворимы в воде, хорошо растворимы в углеводородах, их галогенопроизводных, простых и сложных эфирах, хуже в спирте. Как правило, растворимость улучшается с увеличением длины углеродной цепи у растворителя.

Источником получения ценнейших продуктов, имеющих большое промышленное значение, является нефть. Состав нефти зависит от месторождения. Так, в бакинской нефти содержатся в основном циклические углеводороды, а в других месторождениях — предельные или те и другие. Основные фракции первичной перегонки нефти указаны в табл. 33.

Таблица 33

Продукты перегонки нефти

Название фракции	Температура кипения, °С	Плотность
Легкие продукты (петролейный эфир, бензин)	До 150	0,760
Осветительные масла (керосины)	150—250	0,865
Смазочные (соляровые) масла	250—350	0,87—0,95
Нефтяные остатки	Выше 350	Более 0,95

11.2. В медицинской практике находят применение некоторые сложные по своему составу смеси жидких и твердых непредельных углеводородов. Из нескольких десятков препаратов этой группы остановимся на рассмотрении только трех, включенных в ГФ X (масло вазелиновое) и ГФ IX (вазелин и парафин твердый).

Химический состав и свойства препаратов указаны в табл. 34. Источником их получения служит фракция нефти, содержащая смазочные (соляровые) масла. Для получения масла вазелинового выделяют фракцию, содержащую только жидкие углеводороды, а для получения вазелина и парафина используют фракцию, кипящую при температуре выше 300 °С, известную под названием парафиновой массы.

Прежде чем использовать в медицинской практике, препараты подвергают очистке. При обработке концентрированной серной кислотой удаляют сернистые, азотсодержащие соединения, непредельные и ароматические углеводороды. Последующая обработка щелочью позволяет нейтрализовать кислые продукты реакции, а также удалить нафтеновые кислоты. Окончательную очистку производят с помощью адсорбентов.

Таблица 34

Свойства препаратов предельных углеводородов

Название препарата и химический состав	Описание	Температура плавления (застывания), °С	Плотность	Вязкость (относительная)
Оleum Vaselinei — масло вазелиновое C ₁₀ H ₂₂ —C ₁₅ H ₃₂ (ГФ X, ст. 481)	Бесцветная маслянистая жидкость	—5	0,875—0,890	4,0—4,5 (при 50 °С)
Vaselineum — вазелин C ₁₇ H ₃₆ —C ₂₅ H ₅₂ (ГФ IX, ст. 746)	Однородная мазеобразная масса белого или желтого цвета	37—50	0,855—0,880	Не ниже 2,5 (при 60 °С)
Paraffinum solidum — парафин твердый C ₁₆ H ₃₄ —C ₃₆ H ₇₄ (ГФ IX, ст. 365)	Плотная полупрозрачная масса белого цвета	50—57	0,881—0,905	—

Физические свойства препаратов находятся в зависимости от числа углеродных атомов в молекулах (см. табл. 34).

Препараты предельных углеводородов, как и другие соединения этого ряда, не имеют запаха и вкуса. Они нерастворимы в воде, в спирте и растворимы в эфире, хлороформе, бензине. Смешиваются во всех соотношениях с жирами и жирными маслами.

11.3. Подлинность препаратов предельных углеводородов подтверждают путем проверки физических констант (см. табл. 34).

При испытании доброкачественности (чистоты) устанавливают отсутствие примесей других веществ, содержащихся в исходном продукте получения (нефти) или внесенных при очистке препаратов. Примеси посторонних органических веществ устанавливают по изменению окраски препарата после прибавления концентрированной серной кислоты. Воду и твердый парафин обнаруживают в масле вазелиновом по появлению опалесценции при охлаждении до 0 °С. Низкокипящие фракции нефти определяют путем отгонки при соответствующей температуре. Восстанавливающие вещества обнаруживают по изменению окраски раствора перманганата калия. Предел щелочности и кислотности проверяют в водных извлечениях из препаратов с помощью индикатора фенолфталеина. Для установления примеси сульфидов используют реакцию с ацетатом свинца. Неорганические примеси определяют путем взвешивания остатка, полученного после сжигания и прокаливания препарата. Остаток не должен превышать 0,01—0,05%.

Хранят масло вазелиновое и вазелин в хорошо закупоренных банках в защищенном от света месте. В отличие от животных жиров они отличаются устойчивостью при хранении: не окисляются и не прогорают, не омыляются щелочами, стойки к воздействию кислот.

11.4. Фармакологическая активность предельных углеводородов находится в зависимости от их химического состава и физических свойств.

Жидкие углеводороды оказывают раздражающее действие на нервные окончания кожи и слизистых. Более высокомолекулярные предельные углеводороды раздражающего действия не оказывают, но вызывают легкий слабительный эффект (вазелиновое масло).

При наружном применении низкокипящие фракции предельных углеводородов оказывают антисептическое действие (бензин, керосин, вазелиновое масло).

Твердые предельные углеводороды неактивны в физиологическом отношении, так как практически не всасываются (вазелин, парафин). Высокую теплоемкость парафина используют для лечения теплом невритов и невралгий (парафинотерапия).

Высокомолекулярные жидкие (вазелиновое масло) и смеси жидких и твердых углеводородов (вазелин), а также твердые (парафин) углеводороды широко используют в фармацевтической практике в качестве индифферентной основы для приготовления различных лекарственных форм (мазей, взвесей и т. д.).

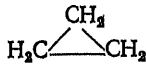
ПРЕПАРАТЫ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

11.5 От газообразных низкомолекулярных предельных углеводородов алициклические углеводороды отличаются меньшей токсичностью. Наряду с этим они сохраняют наркотическое действие углеводородов и легко всасываются при вдыхании. Это создало предпосылки для использования алициклических углеводородов в качестве средств для ингаляционного наркоза.

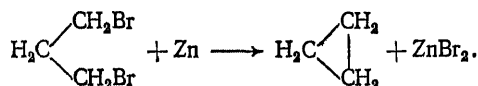
В ГФ X включен препарат циклопропан (табл. 35) — простейшее циклическое производное углеводородов (учитывая сходство структуры, физических и химических свойств, циклопропан рассматривается в одной главе с препаратами предельных углеводородов и их галогенопроизводными).

Таблица 35

Свойства циклопропана

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Суслоропанум — циклопропан  Триметилен (ГФ X, ст. 198)	Бесцветный горючий газ с характерным запахом, напоминающим запах петролейного эфира, и едким вкусом. Температура кипения 34,5 °С. Литр препарата весит 1,879 г (при давлении 760 мм рт. ст и 0°С).	Один объем циклопропана растворим в 2,85 объема воды (при 20 °С), легко растворим в спирте, петролейном эфире и жирных маслах

Получают циклопропан путем взаимодействия 1,3-дибромпропана с цинковой пылью:



Циклопропан отличается от других газообразных препаратов (кислорода, азота закиси) запахом и вкусом (табл. 35).

Указанные в табл. 35 константы используют для установления подлинности препарата. Перед выполнением испытаний на чистоту и количественным определением баллон с циклопропаном выдерживают в течение 6 ч при 25 °С.

Циклопропан испытывают на наличие примесей кислот или щелочей, углекислого газа, спирта, воды, ненасыщенных соединений, галогенов. Методики выполнения испытаний аналогичны испытаниям доброкачественности других газообразных препаратов — кислорода (с. 24) и азота закиси (с. 33).

Количественно определяют циклопропан в приборе Гемпеля; техника выполнения такая же, как и при определении кислорода. Поглотительным раствором служит серная кислота (ГФ X, с. 227—228). Поглощаться должно не менее 99% газа.

Хранят циклопропан в прохладном месте в стальных цельнотянутых баллонах вместимостью 1—2 л, окрашенных в оранжевый цвет. Баллон снабжают этикеткой «Осторожно — циклопропан — огнеопасен». К работе с циклопропаном допускаются медицинский персонал, прошедший необходимый инструктаж.

При хранении и работе с циклопропаном следует учитывать, что с воздухом, кислородом и закисью азота он образует смеси, взрывающиеся от соприкосновения с пламенем, электрической искрой и другими источниками воспламенения. Эти смеси при концентрации циклопропана в воздухе 2,4 — 10%, в кислороде — 2,4 — 60% и в закиси азота — 1,6—30% могут самопроизвольно взрываться даже при высоком давлении.

Применяют циклопропан (в смеси с кислородом) как средство для ингаляционного наркоза, используя для этого специальную аппаратуру.

ПРЕПАРАТЫ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

11.6. Галогенопроизводные углеводородов представляют собой группу производных предельных углеводородов, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены галогенами (фтором, хлором, бромом или йодом). В зависимости от количества замещенных атомов водорода различают моно-, ди- и полигалогенопроизводные. Они представляют собой газы, жидкости или твердые вещества, имеют характерный запах, почти нерастворимы в воде, но сравнительно легко растворяются в органических растворителях.

Газообразные и жидкие галогенопроизводные обладают наркотическим действием, причем более активным, чем исходные углеводороды. Наркотическая активность находится в зависимости от того, какой галоген введен в молекулу углеводорода. Эффективность наркотического действия постепенно снижается в ряду хлор — бром — йодпроизводные. С увеличением числа галогенов в молекуле наркотическая активность возрастает.

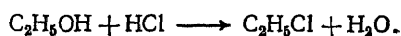
В ГФ Х включено несколько препаратов галогенопроизводных углеводородов. По физическим свойствам их можно разделить на две группы: препараты жидких галогенопроизводных углеводородов (хлорэтил, фторотан, хлороформ, хлороформ для наркоза) и препараты твердых галогенопроизводных углеводородов (йодоформ, сергозин). Несмотря на условность, такая классификация позволяет более четко систематизировать общие свойства, присущие каждой из указанных групп препаратов

Необходимо также отметить существование связи между агрегатным состоянием препарата и видом атомов галогенов, входящих в структуру его молекулы. Препараты жидких галогенопроизводных углеводородов содержат от одного до трех атомов хлора, в то время как твердые — от одного до трех атомов йода.

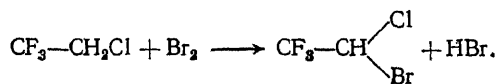
Препараты жидких галогенопроизводных углеводородов (хлорсодержащие)

11.7. Общий принцип получения галогенопроизводных углеводородов заключается во введении галогена в молекулу углеводорода, спирта, альдегида, кетона или другого алифатического соединения.

Синтез хлорэтила основан на взаимодействии этанола с концентрированной хлористоводородной кислотой при нагревании в присутствии водоотнимающих веществ:

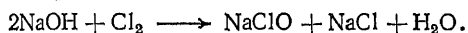


Фторотан получают путем бромирования 1,1,1-трифтор-2-хлорэтана (при 465°C):

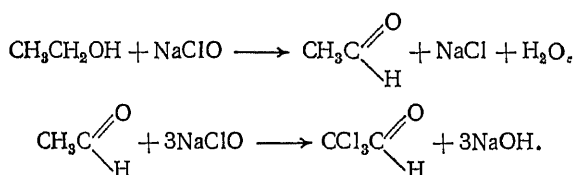


Хлороформ синтезируют различными способами, в основе которых лежит единый принцип галоформной реакции. В качестве исходного продукта используют ацетон, этиловый спирт или ацетальдегид, на которые действуют гипохлоритами или хлорной известью.

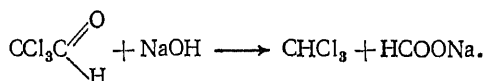
Современный промышленный способ получения хлороформа основан на электролизе хлорида натрия в присутствии этилового спирта или ацетона. Электролиз раствора хлорида натрия приводит к образованию хлора (анод), водорода и едкого натра (катод). Этот процесс был рассмотрен на примере получения хлористоводородной кислоты (с. 17). Если между анодом и катодом отсутствует диафрагма, то едкий натр взаимодействует с хлором:



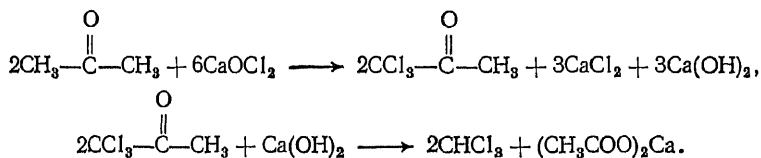
Образующийся гипохлорит натрия вначале окисляет этиловый спирт до ацетальдегида, а затем превращает в хлораль (трихлорацетальдегид):



В щелочной среде происходит разложение хлорала с образованием хлороформа и натриевой соли муравьиной кислоты:



Аналогичный процесс происходит при действии на ацетон хлорной известью:



Полученный «сырой» хлороформ содержит различные, в том, числе токсические, примеси. В таком виде он не пригоден для применения в медицинской практике. ГФ Х предъявляет различные требования к чистоте хлороформа в зависимости от цели его применения. В соответствии с этим в ГФ Х включены две статьи на хлороформ: *Chloroformium* — применяемый наружно, как консервант, в лабораторной практике и *Chloroformium pro narcosi* — хлороформ для наркоза.

Очистку хлороформа производят, последовательно промывая водой, затем концентрированной серной кислотой. Последняя растворяет и разрушает исходные и промежуточные продукты синтеза (спирт, ацетон, ацетальдегид и др.). Затем кислоту нейтрализуют едким натром, промывают хлороформ водой и перегоняют. Оставшуюся влагу удаляют с помощью прокаленного хлорида кальция.

Хлороформ для наркоза подвергают дополнительной очистке путем фракционной кристаллизации при низкой температуре (-70°C). Кристаллы промывают, отжимают и примеси остаются в маточнике. Иной способ очистки основан на образовании непрочных соединений с производными салициловой кислоты. Примеси отмывают, а соединение разрушают, причем выделяется хлороформ высокой степени чистоты.

11.8. По физическим свойствам (табл. 36) препараты жидких галогенопроизводных углеводов представляют прозрачные, бесцветные,

Таблица 36

Свойства препаратов жидких галогенопроизводных углеводов

Название препарата и химическая структура	Описание	Температура кипения, °С	Плотность	Растворимость
Aethylii chloridum — хлорэтил $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ Этилхлорид (ГФ X, ст. 40)	Прозрачная, бесцветная, легко летучая жидкость, своеобразного запаха	12—13	0,919—0,923 (при 0° С)	Трудно растворим в воде. Смешивается во всех соотношениях со спиртом и эфиром
Phthorothanum — фторотан $\text{CF}_3-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{Cl} \\ \diagdown \text{Br} \end{matrix}$ 1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-бромэтан (ГФ X, ст. 530)	Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная, легко летучая жидкость с запахом, напоминающим хлороформ, сладким и жгучим вкусом	49—51	1,865—1,870	Мало растворим в воде, смешивается с безводным спиртом, эфиром, хлороформом, с эфирными и жирными маслами
Chloroformium — хлороформ CHCl_3 Трихлорметан (ГФ X, ст. 160)	Прозрачная, бесцветная, тяжелая, подвижная летучая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом	59,5—62	1,474—1,483	Мало растворим в воде, смешивается во всех соотношениях с безводным спиртом, эфиром, бензином, с эфирными и жирными маслами
Chloroformium pro narcosi — хлороформ для наркоза CHCl_3 Трихлорметан (ГФ X, ст. 161)	То же	59,5—62	1,474—1,483	То же

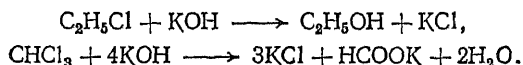
подвижные, легко летучие жидкости с характерным запахом. Особенно сходны по внешнему виду препараты хлороформ и фторотан. Отличить их друг от друга можно по температуре кипения и по плотности. Последняя находится в зависимости от количества атомов галогена в молекуле препарата. ГФ X рекомендует отличать хлороформ от фторотана путем визуального сравнения плотности (удельного веса) препарата по отношению к концентрированной серной кислоте.

Препараты весьма сходны по растворимости. Они трудно или мало растворимы в воде, но смешиваются во всех соотношениях с обычными органическими растворителями, а препараты хлороформа и фторотана — со многими эфирными и жирными маслами (см. табл. 36).

Подлинность препаратов жидких галогенопроизводных углеводов устанавливают по указанным (см. табл. 36) физическим константам (температура кипения, плотность, растворимость) и по наличию галогена. Галогены в органической молекуле связаны ковалентной связью, степень прочности которой зависит от химического строения галогенопроизводного. Поэтому для отщепления галогена и перевода его в ионизированное состояние или выделения в молекулярном виде необходимы различные условия.

Хлорэтил и хлороформ легко разрушаются с образованием хлорид-иона при кипячении со спиртовым раствором едкой щелочи (учитывая

низкую температуру кипения, нагревание следует вести с обратным холодильником).



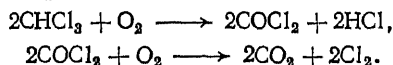
Фторотан разрушают до хлор- и фтор-ионов с помощью расплавленного металлического натрия.

Образовавшиеся галоген-ионы затем обнаруживают обычными аналитическими реакциями (с. 18, 20, 21).

Наиболее объективным является способ установления подлинности по идентичности ИК-спектров препарата и стандартного образца. Этот способ введен в ГФ X для испытания подлинности фторотана.

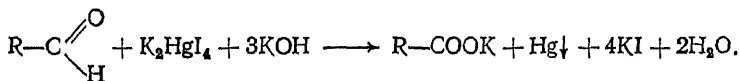
11.9. Проверку доброкачественности хлорэтила, хлороформа и фторотана по ГФ X производят общепринятыми способами, устанавливая кислотность или щелочность, отсутствие или допустимое содержание этилового спирта (во фторотане — тимола), посторонних органических примесей, примесей свободного хлора (брома во фторотане), хлоридов (бромидов), нелетучего остатка.

Указанные примеси являются либо исходными, либо промежуточными продуктами синтеза препаратов или прибавляются к препаратам как стабилизаторы (спирт, тимол). Примеси могут образовываться и при хранении препаратов, особенно при несоблюдении условий хранения. Так, например, хлороформ под действием света и кислорода воздуха легко окисляется с образованием токсичных примесей хлористого водорода, фосгена и хлора:

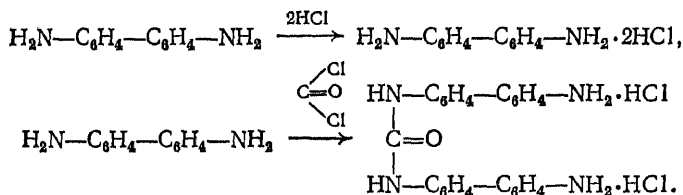


Хлороформ для наркоза, учитывая особенности его применения, подвергают дополнительной проверке.

Некоторые продукты разложения хлороформа обнаруживают по цветной реакции с концентрированной серной кислотой в присутствии формальдегида. Примесь альдегидов устанавливают с помощью реактива Несслера:



Примесь фосгена и хлористого водорода обнаруживают с помощью кристаллического бензидина, который с указанными веществами образует нерастворимые в хлороформе соединения:

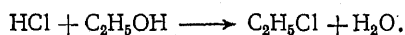
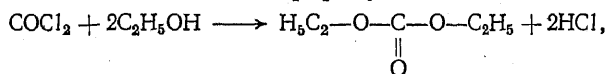


Количественное определение для препаратов жидких галогенопроизводных ГФ X не предусматривает. Это связано с тем, что при испытании подлинности производится проверка физических констант, кроме того, препараты подвергаются тщательному испытанию на доброкачественность. Однако количественное определение этих препаратов может быть выполнено путем разрушения при нагревании со спиртовым раствором едкой щелочи и последующего argentометрического определения образовавшегося галоген-иона (с. 21).

11.10. Хранят препараты жидких галогенопроизводных углеводов по списку Б. Хлорэтил, кипящий при низкой температуре (12—13 °С), хранят в специальных ампулах или в склянках с затвором в прохладном, защищенном от света месте. Хлороформ хранят в хорошо укупоренных склянках оранжевого стекла в прохладном месте.

Хлороформ для наркоза и фторотан сохраняют в тщательно укупоренных заполненных доверху склянках оранжевого стекла небольшой емкости в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Ввиду возможности образования токсичных продуктов разложения препараты через шесть месяцев подвергают повторной проверке.

С целью максимально возможного уменьшения образования примесей к фторотану и хлороформу добавляют стабилизаторы: тимол (0,01%) к фторотану и безводный этанол (0,6—1%) к хлороформу. Стабилизаторы предотвращают образование токсических примесей. Так, например, этанол легко связывает продукты окисления хлороформа с образованием диэтилового эфира угольной кислоты и хлорэтила:



11.11. Препараты жидких галогенопроизводных углеводов (хлорэтил, хлороформ и фторотан) применяют в медицинской практике в качестве средств для ингаляционного наркоза. Хлорэтил применяют для вводного или кратковременного наркоза. Кроме того, ввиду низкой температуры кипения препарат используют в хирургической практике для местного охлаждения тканей, что сопровождается снижением чувствительности.

Фармакопейный препарат хлороформ используют как хороший растворитель, наружное средство (для растираний) и очень редко для внутреннего применения в виде 0,5% хлороформной воды (при рвоте, болях в желудке).

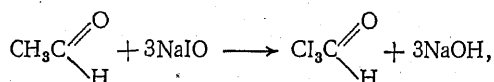
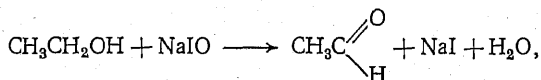
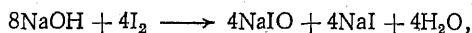
Для ингаляционного наркоза используют только фармакопейный препарат хлороформ для наркоза, отличающийся высокой степенью чистоты. Однако применение хлороформа весьма ограничено ввиду довольно высокой токсичности. Одним из наиболее активных и наименее токсичных современных средств для ингаляционного наркоза является фторотан (он в 4 раза активнее эфира и в 1½—2 раза активнее хлороформа). Фторотан вызывает наркоз без стадии возбуждения, через 5—15 мин после окончания наркоза сознание восстанавливается.

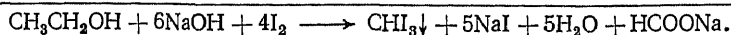
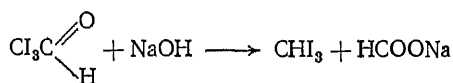
Препараты твердых галогенопроизводных углеводов (йодсодержащие)

11.12. К этой группе препаратов можно отнести йодоформ и сергозин.

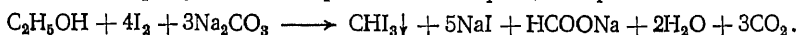
В основе их получения использованы принципы, рассмотренные на примере жидких галогенопроизводных углеводов.

Способ получения йодоформа, в том числе электрохимического, совершенно идентичен синтезу хлороформа:



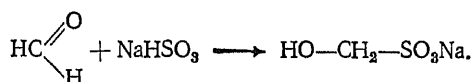


Реакцию образования йодоформа нередко используют в аналитической практике для идентификации этилового спирта. Выполняют реакцию обычно в присутствии карбоната натрия, нагревая смесь до 70 °С:

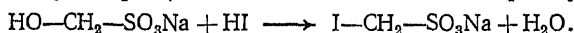


Поскольку йодоформ представляет собой кристаллическое вещество, его очистка не представляет такой сложности, как в случае хлороформа.

Синтез сергозина основан на взаимодействии спиртов с галогеноводородными кислотами. Вначале конденсируют формальдегид с бисульфитом натрия:



К образовавшемуся бисульфитному соединению формальдегида (оксиметансульфонату натрия) добавляют йодистоводородную кислоту:



Полученный сергозин (йодметансульфонат натрия) перекристаллизовывают из спирта. Указанный способ синтеза сергозина был разработан во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. С. Орджоникидзе (ВНИХФИ) Г. Кирхгофом и О. Альбицкой.

Таблица 37

Свойства препаратов твердых галогенопроизводных углеводов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Iodoformium — йодоформ CHI_3 Трийодметан (ГФ X, ст. 351)	Мелкие пластинчатые блестящие кристаллы или мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, резкого характерного устойчивого запаха. Температура плавления 116—120 °С (с разл.)	Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, растворим в эфире и хлороформе, мало растворим в глицерине, жирных и эфирных маслах
Sergosinum — сергозин $\text{I}-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{Na}$ Йодметансульфонат натрия (ГФ X, ст. 613)	Белый кристаллический порошок без запаха Гигроскопичен	Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле

11.13. По физическим свойствам (табл. 37) йодоформ и сергозин отличаются друг от друга (по окраске кристаллов, запаху, растворимости). Различие объясняется влиянием, которое оказывает на свойства сергозина наличие в молекуле гидрофильного остатка сульфоната натрия.

Испытание подлинности и количественное определение препаратов твердых галогенопроизводных углеводов основано на обнаружении и установлении количества содержащегося в них йода.

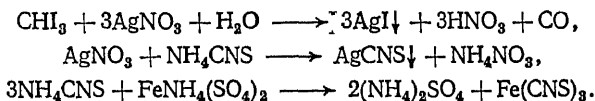
Наличие йода в молекуле подтверждают путем разрушения препаратов, в результате чего выделяются фиолетовые пары йода. Йодоформ разрушается при нагревании в пробирке на пламени горелки. Разру-

шение сергозина особенно легко происходит в присутствии концентрированной серной кислоты.

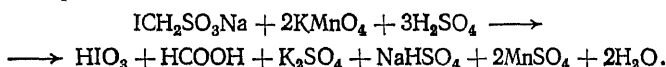
Наличие другого элемента — серы — в молекуле сергозина устанавливают после разрушения (обугливания) препарата до образования сульфат-иона, который обнаруживают с помощью растворимой соли бария. Ион натрия в сергозине обнаруживают по окраске пламени.

11.14. Для количественного определения разрушение препаратов в столь жестких условиях, как при испытании на подлинность, применить нельзя, так как неизбежны потери йода. В этом случае используют способы «отрыва» йода от органической части молекулы, позволяющие количественно связать выделяющийся галоген. Известны различные способы разрушения галогенсодержащих соединений. Применение того или иного способа зависит от прочности ковалентной связи йода с углеродом в молекуле препарата.

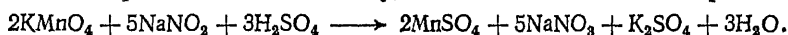
Для количественного определения йодоформа препарат разрушают путем нагревания с обратным холодильником в присутствии азотной кислоты и избытка титрованного раствора нитрата серебра. Процесс выделения йод-иона и связывания его нитратом серебра протекает в течение 30 мин. Избыток раствора нитрата серебра затем оттитровывают с помощью раствора роданида аммония (индикатор железоаммониевые квасцы):



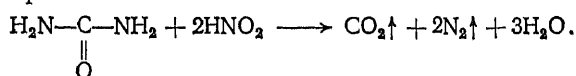
В молекуле сергозина йод связан более прочной ковалентной связью, поэтому для разрушения препарата используют способы окисления или восстановления. ГФ X рекомендует способ окисления препарата перманганатом калия в присутствии концентрированной серной кислоты. Йод при этом окисляется до йодата:



Избыток перманганата калия удаляют с помощью нитрита натрия:



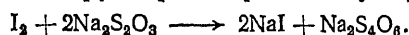
Для удаления возможного избытка азотистой кислоты к смеси прибавляют раствор мочевины:



После удаления указанных окислителей в смеси остается только йодат калия, содержание йода в котором эквивалентно содержанию йода в сергозине. Дальнейшее установление содержания йода основано на реакции с йодидом:

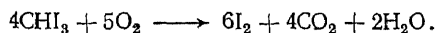


Выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия:



11.15. Хранят йодоформ и сергозин в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте. Йодоформ следует также хранить в прохладном месте. Соблюдение указанных условий необходимо, чтобы не допустить разложения препаратов. Особенно легко разлагаются с выделением йода растворы йодоформа под воздействием света и воздуха. Растворы сергозина необходимо готовить непосредственно перед введением.

Твердые препараты галогенопроизводных углеводов (йодоформ и сергозин) различаются по своему применению. Йодоформ является антисептическим средством и применяется наружно в виде присыпок, мазей, а в стоматологической практике в виде 40% пасты с цинка оксидом и глицерином. Непрочность связи йода с органической частью молекулы обуславливает постепенное разложение йодоформа при соприкосновении с биологическими жидкостями (под влиянием фермента каталазы):



Выделяющийся йод оказывает антисептическое действие.

Сергозин применяют как рентгеноконтрастное средство для цистопиелографии (рентгеновские снимки мочевых путей, мочевого пузыря, почек). Вводят до 50 мл 40% раствора сергозина внутривенно. Раствор быстро выделяется почками, давая при этом контрастное изображение. Возможность внутривенного введения столь высоких концентраций обусловлена значительной прочностью связи йода, в результате чего препарат нетоксичен. Кроме того, 40% водные растворы сергозина имеют нейтральную реакцию.

В качестве рентгеноконтрастных средств используют различные йодированные производные ароматических и гетероциклических соединений: кардиотраст, трийотраст, триомбрин, билитраст, билигност, кислота иопановая, миодил, пропилйодон, йодолипол. Несмотря на различие химической структуры, способы испытания на подлинность и количественного определения этих препаратов сходны со способами, рассмотренными на примере сергозина.

Текст-задание

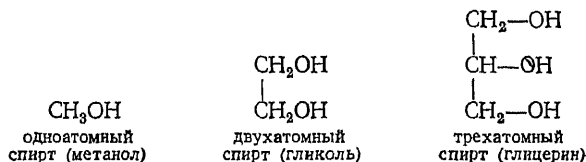
- 11.1. Предельные углеводороды представляют собой соединения ...; они имеют общую формулу: ... Физические свойства зависят от ... Жидкие углеводороды имеют состав ... Растворимы углеводороды в ..., нерастворимы в ... Основным источником получения углеводородов является ..., ее можно разделить на следующие фракции ..., отличающиеся ...
- 11.2. В ГФ X включен препарат предельных углеводородов ... (...), в ГФ IX ... (...) и ... (...). Получают эти препараты из ... По химическому составу они представляют смеси ... Очистку препаратов углеводородов производят путем ... Физические свойства препаратов зависят от ... Это вещества ... Температура плавления (застывания) находится в пределах ..., плотность ..., относительная вязкость ... Препараты растворимы в ..., смешиваются с ..., нерастворимы в ...
- 11.3. Подлинность препаратов предельных углеводородов подтверждают путем ... При проверке доброкачественности устанавливают отсутствие примесей ... Наличие примесей связано с ... Хранят препараты ... в ... В отличие от животных жиров они ...
- 11.4. Фармакологическая активность предельных углеводородов зависит от ... Жидкие углеводороды оказывают ... действие при внутреннем и ... при наружном применении, твердые — ... Широко применяют в фармацевтической практике ... углеводороды в качестве ...
- 11.5. Препараты алициклических углеводородов ... (...) получают из ... по схеме: ... По свойствам это ..., растворим в ... Доброкачественность устанавливают после ... подобно ... Количественно определяют в приборе ... по методике ... Хранят в ..., при этом следует учитывать, что ... Применяют циклопропан для ...
- 11.6. Галогенопроизводные углеводородов представляют собой ... Среди них различают ... Они представляют ... вещества, почти нерастворимые в ... и растворимые в ... В фармакологическом отношении галогенопроизводные углеводороды проявляют ... действие, активность которого зависит от ... и ... Фармакопейные препараты галогенопроизводных углеводородов по физическим свойствам можно разделить на ... и ... К первой группе можно отнести ... (...), ... (...), ... (...), ... (...), ко второй ... (...), ... (...).
- 11.7. Общий принцип получения галогенопроизводных углеводородов основан на ... Хлорэтил получают путем ... по реакции: ... Фторотан синтезируют по схеме: ... Способы синтеза хлороформа из ... основаны на ... Промышленный синтез хлороформа осуществляют путем ... в присутствии ... или ... Схема электролиза: ... Образовавшиеся при этом ... и ... реагируют: ... Процесс окисления ... и образования хлороформа происходит затем на основе реакции: ... При окислении ацетона процесс идет по схеме: ... Очистку хлороформа в за-

- висимости от ... производят путем ... Хлороформ для наркоза подвергают дополнительной очистке путем ... или ...
- 11.8. По физическим свойствам препараты жидких углеводородов представляют ... Отличить их друг от друга можно по ... В воде ... растворяются, смешиваются с ... Подлинность устанавливают по ... и по ... Для отщепления галогена необходимы ..., которые зависят от ... Хлорэтил и хлороформ образуют ионы хлора при ... в результате реакций: ... Фторотан разрушают ... Наиболее объективен способ установления ... по ..., который ГФХ рекомендует для ...
 - 11.9. При проверке доброкачественности устанавливают ... Причины образования примесей ... При хранении хлороформа под действием ... происходит ... с образованием ... по схеме: ... Хлороформ для наркоза дополнительно проверяют на ... с помощью реакций: ... Количественное определение по ГФХ не проводят, так как ..., Однако его можно выполнить путем ...
 - 11.10. Хранят препараты ... по списку ... Хлорэтил хранят в ..., хлороформ в ... Хлороформ для наркоза и фторотан хранят в ..., подвергая ... проверке через ... Для предотвращения разложения к ним добавляют ... в концентрации ... %.
 - 11.11. Применяют препараты ... в качестве ... для ... Хлорэтил ввиду ... применяют в ... и для ... Хлороформ используют как ... и для ... Фторотан и хлороформ для наркоза применяют ... Более активным (в ...) и менее токсичным является ..., который вызывает наркоз без ...
 - 11.12. К препаратам твердых галогенопроизводных углеводородов можно отнести ... (...) и ... (...). Принципы их синтеза основаны на ... Способ ... получения йодоформа идентичен ... и осуществляется по схеме: ... Реакцию образования йодоформа используют для ..., соблюдая условия ..., уравнение этой реакции: ... Синтез сергозина выполняют путем ... При этом происходит реакции: ...
 - 11.13. По физическим свойствам йодоформ — ... , сергозин — Они отличаются друг от друга ..., что можно объяснить ... Испытания препаратов основаны на ... Подлинность йодоформа устанавливают по ..., сергозина по ...
 - 11.14. Количественное определение твердых галогенопроизводных углеводородов основано на ... Необходимое условие любого способа — ... Выбор способа определения зависит от ... Йодоформ количественно определяют путем ... (индикатор ...) с помощью реакций: ... Для определения сергозина используют способы ... ГФХ рекомендует способ, основанный на ... в присутствии ... Затем последовательно действуют ... и ... для ... Общая схема этого процесса: ... , уравнения происходящих реакций: ...
 - 11.15. Хранят йодоформ и сергозин в Йодоформ в растворах под действием ... разлагается с выделением ... Растворы сергозина готовят ... Применяют йодоформ как ... в виде Действие его основано на ... и реакции: Сергозин применяют как ... для ... Вводят ... по ... мл ... % раствора. Возможность такого применения обусловлена ... В медицине в качестве ... средств используют также препараты: ...
- Способы их испытания сходны с ...

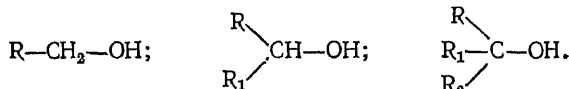
Глава 12. СПИРТЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

12.1. Спиртами называют соединения алифатических или алициклических углеводородов, у которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильными группами. В зависимости от числа гидроксильных групп различают одноатомные спирты, двухатомные спирты (гликоли), трехатомные спирты (глицерины):



Спирты, содержащие две или более гидроксильных групп, называют многоатомными спиртами. По числу заместителей у углеродного атома отличают первичные, вторичные и третичные спирты:



Между химическим строением и физическими свойствами спиртов существует связь. Так, низкомолекулярные (простые) одноатомные спирты очень легко растворяются в воде. Удлинение углеродной цепи приводит к уменьшению растворимости.

Увеличение числа гидроксильных групп оказывает влияние на консистенцию и вкус спиртов. Простые одноатомные спирты (этанол) представляют собой легкокипящие жидкости, трехатомные (глицерин) — вязкие жидкости, а шестиатомные спирты (маннит) — твердые вещества, близкие по свойствам к сахарам.

Растворимость у вторичных спиртов, как правило, улучшается по сравнению с первичными, а у третичных она лучше, чем у вторичных. В той же последовательности снижается температура кипения спиртов.

Установлен ряд закономерностей, которые подтверждают наличие связи между фармакологической активностью спиртов, их химической структурой и физическими свойствами.

Введение гидроксила в молекулу ослабляет токсичность любого фармакологически активного соединения. Так, например, присутствие спиртового гидроксила в молекуле низкомолекулярных непредельных углеводов снижает их токсичность и усиливает наркотический эффект.

Токсичность одноатомных (первичных) спиртов зависит от количества атомов углерода в молекуле. Очень токсичен метиловый спирт. У спиртов, содержащих в молекуле более шести атомов углерода, токсичность постепенно снижается и практически отсутствует у первичных спиртов, углеродная цепь которых включает 16 атомов. Это связано с изменением растворимости, а следовательно, и всасываемости. Увеличение числа гидроксильных групп у многоатомных спиртов приводит к снижению токсичности, например в ряду метанол — глицерин — маннит.

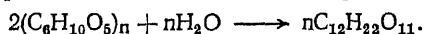
Наркотическая активность растет в ряду первичные — вторичные — третичные спирты. Введение в молекулу спирта галогенов, образование непредельных связей повышают наркотическую активность. Первичные спирты с разветвленной углеродной цепью более фармакологически активны, чем спирты нормального строения.

ПРЕПАРАТЫ СПИРТОВ

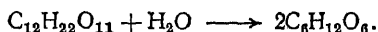
12.2. Наиболее важное значение в медицинской и фармацевтической практике имеют одноатомный спирт этиловый и трехатомный спирт — глицерин.

Спирт этиловый и глицерин получают из природных веществ и синтетическим путем. Спирт был известен еще в XIII веке, как продукт, образующийся при брожении виноградного сока. Источниками получения спирта служит растительное сырье, в котором содержится сахар или крахмал (соки плодов и винограда, картофель, рожь, пшеница и т. д.).

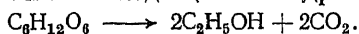
Процесс получения спирта из сырья, содержащего крахмал, заключается в том, что сырье измельчают и запаривают перегретым паром при температуре 140—150 °С до образования густой массы в виде клейстера. Затем к охлажденной массе добавляют «солод» — измельченные проросшие зерна ячменя, содержащие фермент амилазу. Амилаза катализирует процесс образования мальтозы из крахмала:



Последующее добавление дрожжей, содержащих фермент мальтазу, приводит к образованию глюкозы:



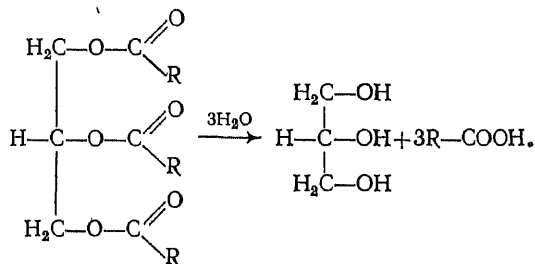
Процесс брожения завершается при температуре 30—35 °С с участием фермента зимазы, также находящегося в дрожжах:



Для сырья, содержащего сахар, достаточны только две последние стадии получения спирта. Окончание этого процесса устанавливают по прекращению выделения углекислого газа.

В результате брожения получают так называемую бражку, в которой 14—18% спирта. Ее подвергают ректификации до образования вначале 70%, затем 96% спирта-сырца. Спирт-сырец содержит примеси побочных веществ, образующихся при брожении: метилглюкозаль $CH_3COC(=O)H$, пировиноградную кислоту $CH_3COCOON$, ацетальдегид $CH_3C(=O)H$, сивушные масла, глицерин. Очистку от указанных примесей производят с помощью активированного угля.

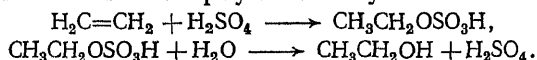
При спиртовом брожении глицерин получается в небольшом количестве. Содержание его можно увеличить, если брожение проводить в щелочной среде или в присутствии бисульфитов. Обычно глицерин получают путем омыления жиров. Этот способ был предложен Шееле в 1779 г.:



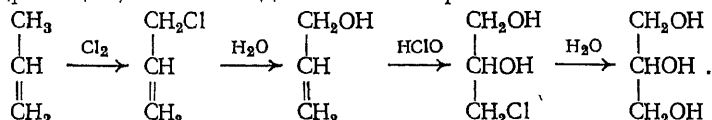
В присутствии щелочей или катализаторов образуются глицерин и высокомолекулярные жирные кислоты. Наибольшего выхода глицерина достигают при использовании автоклавного способа получения, разработанного советскими инженерами П. В. Науменко, М. В. Иродовым и П. И. Чукковым. Сущность этого способа заключается в нагревании жира в автоклаве с одновременной подачей перегретого пара при давлении 22 атм и температуре 220 °С. В этих условиях расщепление жиров происходит без катализатора. Глицерин получается высокой степени чистоты с практически 100% выходом. Разделение глицерина от жирных кислот производят в отстойниках.

Спирт этиловый и глицерин можно синтезировать из непредельных соединений.

Для получения спирта этилового действуют на этилен серной кислотой. Вначале образуется серно-этиловый эфир, который при гидратации разлагается на этанол и серную кислоту:



Глицерин синтезируют путем хлорирования пропилена (газообразный продукт крекинга нефти). Образовавшийся аллилхлорид подвергают гидратации, а затем действию хлорноватистой кислоты и воды:



12.3. В ГФ X включены две фармакопейные статьи на спирт этиловый: одна на спирт этиловый 95%, а вторая — 90%, 70% и 40% концентрации. Глицерин включен в ГФ IX (табл. 38).

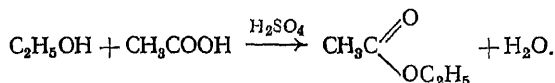
Таблица 38

Свойства препаратов спиртов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость	Концентрация (объем), %	Температура кипения, °С	Плотность
Spiritus aethylicus 95% — спирт этиловый 95% C ₂ H ₅ OH (ГФ X, ст. 631)	Прозрачная, бесцветная подвижная, летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Легко воспламеняется и горит синеватым бездымным пламенем	Смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, глицерином	95—96	78	0,812—0,808
Spiritus aethylicus 90%, 70% и 40% — спирт этиловый 90%, 70% и 40% (ГФ X, ст. 632)	Бесцветная, прозрачная жидкость с характерным спиртовым запахом		90—91 70—71 40—41		0,830—0,826 0,886—0,883 0,949—0,947
Glycerinum — глицерин $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array}$ (ГФ IX, ст. 227)	Прозрачная, бесцветная сиропообразная жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции	Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом. Практически нерастворим в эфире и жирных маслах	88—91	290	1,225—1,235

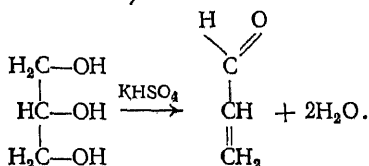
Спирт этиловый и глицерин различаются по плотности, температуре кипения, растворимости в эфире. Различие в свойствах этих двух спиртов можно установить органолептически, по внешнему виду и по соответствующим константам. Последние используют для испытания подлинности препаратов.

Для испытания на подлинность и количественного определения препаратов спиртов могут быть использованы химические реакции образования сложных эфиров. Реакцию образования сложного эфира с уксусной кислотой применяют для идентификации спирта этилового (по ГФ X):



В качестве водоотнимающего средства используют концентрированную серную кислоту. Образующийся сложный эфир — этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Подлинность спирта этилового можно также установить по реакции образования йодоформа (с. 95).

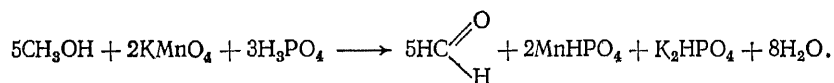
Подлинность глицерина устанавливают по образованию непредельного альдегида — акролеина под действием водоотнимающих веществ (например, бисульфата калия):



Акролеин имеет неприятный раздражающий запах.

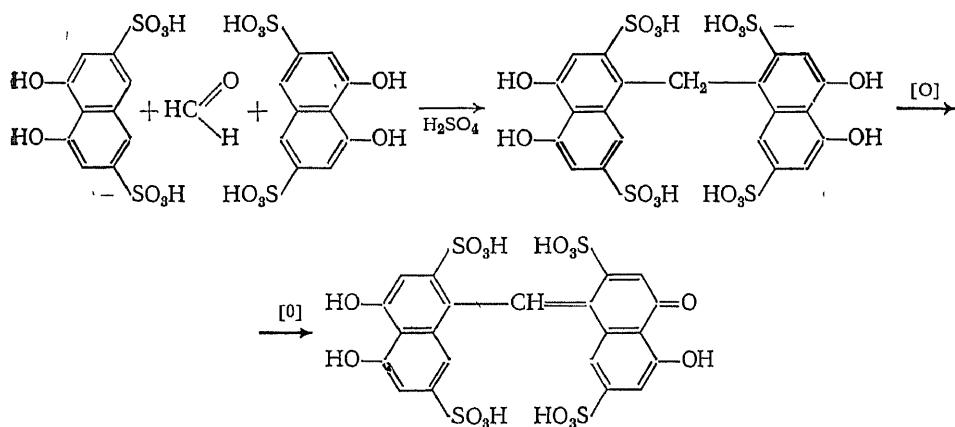
12.4. Спирт этиловый и глицерин могут содержать примеси различных веществ, образовавшихся в процессе производства или хранения. Поэтому ГФ X предъявляет высокие требования к доброкачественности этих препаратов. Спирт этиловый подвергают проверке на содержание примесей восстанавливающих веществ, органических оснований, альдегидов, эфирных масел, дубильных веществ, метилового спирта, фурфурола.

Метилловый спирт обнаруживают путем окисления раствором калия перманганата в фосфорной кислоте:



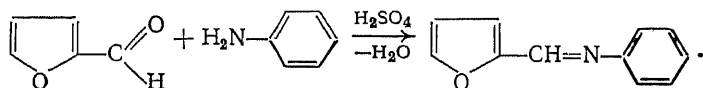
Образовавшийся формальдегид открывают с помощью динатриевой соли хромотроповой кислоты.

Предполагают, что две молекулы хромотроповой кислоты конденсируются с формальдегидом, а продукт конденсации окисляется, образуя окрашенное в фиолетовый цвет пара-хиноидное соединение:



Концентрированная серная кислота оказывает водоотнимающее действие в реакции конденсации и, кроме того, является окислителем при образовании хиноидного соединения.

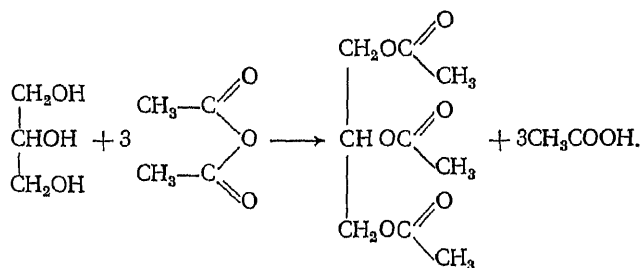
Фурфурол (продукт разложения целлюлозы) обнаруживают по цветной реакции с анилином в присутствии концентрированной серной кислоты (розовое окрашивание). Образуется **шиффово основание**:



При испытании чистоты глицерина по ГФ IX обращают особое внимание на наличие примесей восстанавливающих веществ, акролеина и омыляющихся примесей (жиры).

Учитывая тщательную проверку доброкачественности и физических констант, ГФ X и ГФ IX не предусматривают количественного определения спирта этилового и глицерина в препаратах. Для определения концентрации спирта в лекарственных формах ГФ X рекомендует два способа. Один из них основан на определении плотности, а другой — температуры кипения водно-спиртовых смесей (ГФ X, с. 813).

Для количественного определения глицерина можно использовать реакцию образования сложного эфира:



Содержание глицерина рассчитывают либо по избытку уксусного ангидрида, либо по количеству титрованного раствора щелочи, пошедшего на омыление уксусноглицеринового эфира.

12.5. Хранят спирт этиловый и глицерин в хорошо закупоренной таре, в прохладном месте, учитывая летучесть спирта и способность глицерина поглощать пары воды, содержащейся в воздухе.

Спирт этиловый и глицерин, как и другие спирты, обладают наркотическим действием. При внутреннем применении спирт этиловый оказывает возбуждающее действие, связанное с ослаблением процессов торможения. Большие дозы вызывают ослабление процессов возбуждения коры и угнетение деятельности спинного и продолговатого мозга.

Наркотическое действие глицерина проявляется в меньшей степени ввиду наличия трех спиртовых гидроксильных групп в молекуле. Однако при приеме внутрь больших доз глицерина (100 г) возникают головная боль, рвота и т. д.

Наружно спирт этиловый применяют как антисептическое и раздражающее средство для обтираний, компрессов и т. п. Глицерин при наружном применении оказывает смягчающее действие. Для этой цели используют 84—88% смеси глицерина с водой, так как безводный глицерин поглощает влагу и оказывает на кожу раздражающее действие.

Спирт этиловый — один из наиболее широко употребляемых органических растворителей для получения настоек, экстрактов, лекарственных форм для наружного применения. Он является также исходным продуктом для получения хлороформа, йодоформа, эфира и других препаратов.

Глицерин является хорошей основой для приготовления мазей, мыл и других лекарственных форм. Его используют для придания пластичности различным массам.

Текст-задание

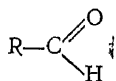
- 12.1. Спиртами называют соединения ... В зависимости от числа гидроксильных групп различают ... спирты, они имеют строение: ... В зависимости от числа заместителей у ... известны ... спирты: ... Связь между свойствами спиртов и их химическим строением подтверждается ... Установлен ряд закономерностей между ... активностью и ... свойствами спиртов. Введение гидроксильной группы в ... приводит к ..., например у ... Токсичность одноатомных спиртов зависит от ... Увеличение числа гидроксильных групп приводит к ... Наркотическая активность спиртов зависит от ...
- 12.2. В медицинской и фармацевтической практике применяют спирты .. и .. Получают их из ... и ... путем. Источниками получения спирта этилового являются: ... Процесс получения состоит из следующих стадий: .., в которых участвуют ферменты ... и происходят биохимические реакции: ... Полученную ... с концентрацией ... % спирта подвергают .. до получения ... % спирта. Очистку спирта-сырца от ... производят с помощью ... Глицерин получают из ... путем ... по реакции: ... Наибольший выход дает ... способ, предложенный ... Сущность способа заключается в ... Глицерин при этом получается ... Синтезировать спирт и глицерин можно из ... с помощью химических реакций: ...

- 12.3. В ГФ X включены статьи на спирт ... (...) и ... (...), а в ГФ IX статья на ... (...). По свойствам они представляют ... ; смешиваются с Отличить спирт этиловый различной концентрации можно по Константы спирта и глицерина. ... служат для Подлинность спирта этилового можно установить по ... запаху, образуемому в результате реакции При взаимодействии спирта этилового с йодом образуется ... по реакции: Подлинность глицерина устанавливают по образованию ... под действием ... в результате реакции:
- 12.4. При проверке доброкачественности спирта этилового устанавливают наличие примесей Метиловый спирт и фурфурол обнаруживают по ... с помощью реакций: Глицерин проверяют на наличие примесей Количественного определения ГФ IX и ГФ X не предусматривают, так как Концентрацию спирта в лекарственных формах определяют по ... или Количественное содержание глицерина можно установить по ... с помощью реакции:
- 12.5. Хранят спирт этиловый и глицерин в ... , учитывая Спирт этиловый и глицерин обладают .. действием, при внутреннем применении вызывают Наркотическое действие глицерина проявляется Наружно спирт этиловый применяют как ... средство, для Глицерин при наружном применении Для медицинских целей используют ... глицерин, так как В фармацевтической практике спирт этиловый применяют как ... для Глицерин используют в качестве

Глава 13. ПРЕПАРАТЫ АЛЬДЕГИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

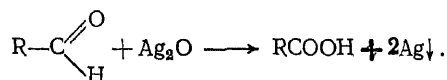
13.1. Альдегиды представляют собой производные углеводов, у которых атом водорода замещен альдегидной группой:



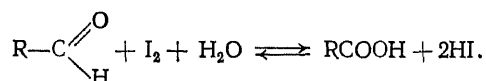
Физические свойства альдегидов зависят от химического строения. Низкомолекулярные альдегиды представляют собой газообразные вещества (формальдегид). Повышение молекулярной массы приводит к образованию альдегидов, являющихся жидкостями и нерастворимыми твердыми веществами. Низкомолекулярные альдегиды характеризуются резким неприятным запахом, высокомолекулярные — имеют приятный цветочный запах. Низкомолекулярные альдегиды хорошо растворяются в воде, спирте и эфире.

Наличие поляризованной двойной связи в альдегидной группе обуславливает активные восстановительные свойства альдегидов. Последние при этом окисляются до кислот. Восстановительные свойства препаратов альдегидов широко используют для качественного и количественного анализа.

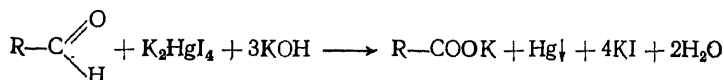
Реакцию восстановления серебра из соединений применяют для установления подлинности препаратов альдегидов:



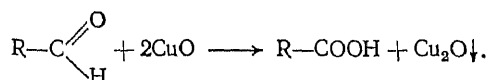
Окислительно-восстановительная реакция альдегидов с йодом лежит в основе количественного определения:



Окислительно-восстановительная реакция происходит при взаимодействии альдегидов с реактивом Несслера. Ее используют для обнаружения примеси альдегидов в препаратах.



Аналогичный процесс происходит при взаимодействии альдегидов с реактивом Фелинга. Общая схема этой реакции:



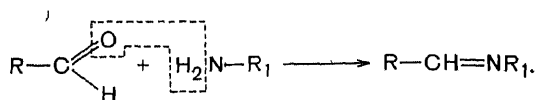
В результате реакции выпадает красный осадок закиси меди.

Другим важным химическим свойством альдегидов является их способность образовывать продукты присоединения, конденсации и полимеризации.

Одним из примеров реакции присоединения является образование бисульфитного соединения формальдегида при синтезе сергозина (с. 95). Известны многочисленные реакции присоединения с фенолами (резорцином, пирогаллолом, салициловой кислотой, морфином и др.) в присутствии концентрированной серной кислоты (водоотнимающее средство). При этом происходит образование окрашенных веществ.

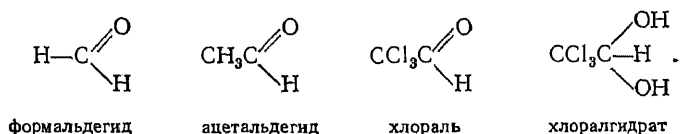
Примером полимеризации является реакция образования параформа из формальдегида, а реакции конденсации — получение гексаметилентетрамина (с. 109).

Своеобразным вариантом реакции конденсации являются так называемые реакции замещения. Альдегиды и кетоны образуют продукты замещения с гидроксиламином, фенилгидразином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом. Эти продукты носят соответственно названия: оксимы, фенилгидразоны, семикарбазоны, тиосемикарбазоны. Химическая сущность всех этих реакций — удаление молекулы воды и образование двойной связи:



13.2. Фармакологическое действие альдегидов пока еще детально не изучено, однако оно имеет сходство с действием на организм спиртов. Наличие альдегидной группы придает веществам наркотические свойства. Кроме того, альдегиды, как и спирты, обладают антисептическим действием. Однако в отличие от спиртовой альдегидная группа усиливает токсичность вещества.

Удлинение алкильного радикала повышает активность альдегидов, однако при этом возрастает и токсичность. Повышает активность и токсичность наличие неопределенных связей в молекуле альдегида, а также введение в молекулу галогена. Токсичность альдегидов может быть снижена образованием гидратной формы. Эта способность особенно проявляется у галогенированного альдегида. Наличие указанной закономерности можно наблюдать на следующем примере.



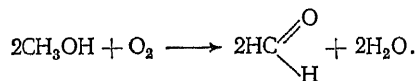
Наркотические свойства у ацетальдегида более выражены, чем у формальдегида. Введение галогена в молекулу (хлораль) еще в большей степени повышает наркотическое действие, одновременно в той же последовательности растет и токсичность. Образование гидратной формы (хлоралгидрат) в значительной степени снижает токсичность.

ПРЕПАРАТЫ АЛЬДЕГИДОВ

133. Из алифатических альдегидов в медицинской практике находят применение водный раствор формальдегида и хлоралгидрат.

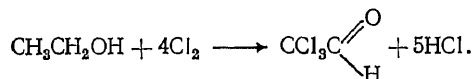
Синтезируют препараты альдегидов путем окисления первичных спиртов.

Формальдегид получают окислением метилового спирта кислородом воздуха. Смесь паров метилового спирта и воздуха пропускают через нагретые до 500—600 °С трубки, наполненные катализатором (медь, серебро, кокс):



После охлаждения формальдегид (бесцветный газ с острым запахом) растворяют в воде до получения 36,5—37,5% водного раствора, который называют также формалином.

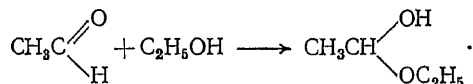
Исходным веществом для получения хлоралгидрата является хлораль — один из промежуточных продуктов синтеза хлороформа (с. 91). Синтезируют хлораль из этилового спирта и хлора:



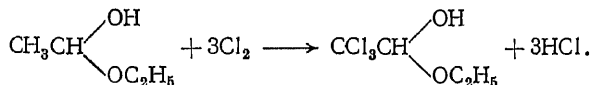
Процесс этот, по-видимому, происходит в несколько стадий. Вначале этанол окисляется хлором в присутствии катализатора (трехвалентного железа) до ацетальдегида:



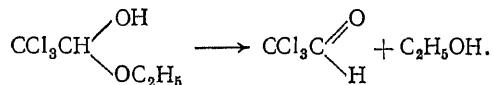
Ацетальдегид с избытком спирта превращается в полуацеталь:



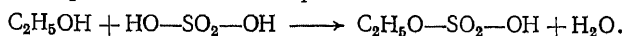
Полуацеталь под действием хлора образует трихлорполуацеталь (хлоралалкоголят):



Трихлорполуацеталь разлагается концентрированной серной кислотой с образованием хлорала и этилового спирта



Этиловый спирт связывается серной кислотой:



Полученный хлораль — жидкость (с температурой кипения 97,7 °С) активно взаимодействует с водой, образуя кристаллическое вещество — хлоралгидрат. Для получения фармакопейного препарата гидратацию осуществляют путем взаимодействия 100 частей хлорала с 12,2 части воды:

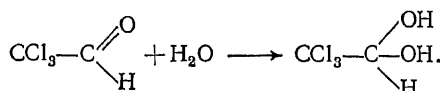


Таблица 39

Свойства препаратов альдегидов

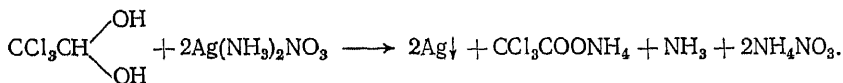
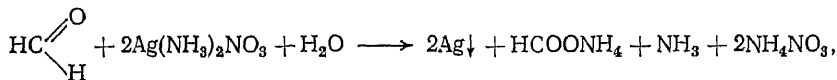
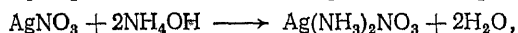
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Solutio Formaldehydi — раствор формальдегида Formalinum — формалин $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HC} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$ (ГФ X, ст. 619)	Прозрачная бесцветная жидкость со своеобразным острым запахом. Плотность 1,078—1,093	Смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом
Chloralium hydratum — хлоралгидрат $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{CCl}_3\text{—CH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ 2,2,2-Трихлорэтан-диол-1,1 (ГФ X, ст. 157)	Бесцветные прозрачные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом и слегка горьковатым своеобразным вкусом. Температура плавления 49—55 °С	Очень легко растворим в воде, спирте и эфире, легко растворим в хлороформе

13.4. В ГФ X включены два препарата алифатических альдегидов (табл. 39).

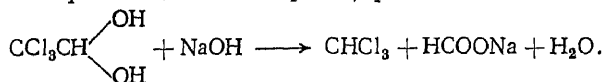
Несмотря на то что один из фармакопейных препаратов представляет собой раствор формальдегида, а другой — кристаллическое вещество — хлоралгидрат (см. табл. 39), в их свойствах немало общего (присущего низкомолекулярным альдегидам). Они обладают характерным острым запахом, легко растворяются в воде и спирте (или смешиваются с ними). Вместе с тем ГФ X приводит физические константы (плотность, температура плавления), позволяющие идентифицировать эти препараты.

Хлоралгидрат отличается довольно низкой температурой плавления и способностью образовывать с некоторыми веществами эвтектические смеси.

Для установления подлинности раствора формальдегида и хлоралгидрата ГФ X рекомендует использовать общую на альдегиды реакцию восстановления серебра из соединений (реакцию серебряного зеркала):



Идентифицировать формальдегид можно с помощью реакций образования окрашенных продуктов присоединения с фенолами в присутствии концентрированной серной кислоты. ГФ X рекомендует для этой цели использовать салициловую кислоту (появляется красное окрашивание). Происходит реакция, подобная взаимодействию формальдегида с хромотроповой кислотой (с. 102). Подлинность хлоралгидрата можно установить также с помощью реакции образования хлороформа под действием растворов едкого натра (при комнатной температуре):

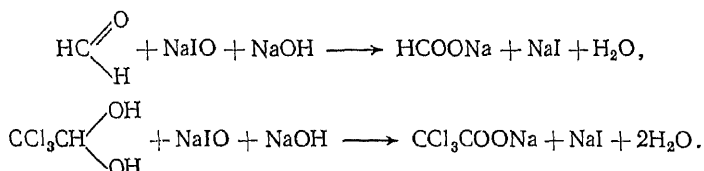


Эту же реакцию ГФ X рекомендует для количественного определения хлоралгидрата. Избыток взятого для определения 0,1 н. раствора едкого натра оттитровывают 0,1 н. раствором соляной кислоты.

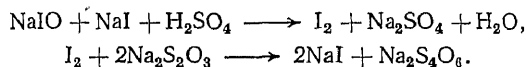
Количественное определение формальдегида в растворе (по ГФ X) и хлоралгидрата можно провести, используя реакцию окисления альдегидов йодом в щелочной среде. Йод в щелочной среде образует гипойодид (сильный окислитель):



Гипойодид в щелочной среде окисляет альдегиды до кислот:



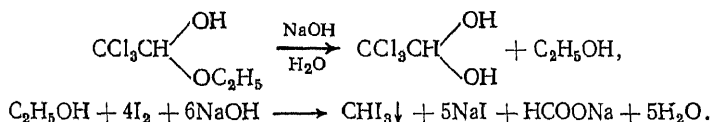
После завершения процесса окисления добавляют избыток серной кислоты и оттитровывают непрореагировавший йод тиосульфатом натрия:



В соответствии с требованиями ГФ X формалин должен содержать 36,5—37,5% формальдегида.

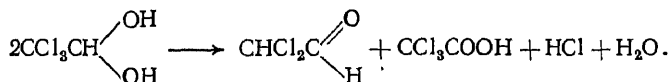
13.5. ГФ X предусматривает определение чистоты формальдегида и хлоралгидрата. С этой целью устанавливают предельное содержание примеси муравьиной кислоты (методом нейтрализации) в растворе формальдегида. Муравьиная кислота образуется в процессе синтеза формальдегида, в результате его окисления. ГФ X допускает содержание муравьиной кислоты в количестве не более 0,2%.

Примесь в хлоралгидрате может быть промежуточный продукт синтеза — трихлорполуацеталь (хлоралалколят), который обнаруживают по образованию йодоформа в щелочной среде при действии йодом:



При хранении препаратов альдегидов необходимо соблюдать ряд условий. Раствор формальдегида следует хранить в хорошо закрытых склянках при температуре не ниже 9°C. При более низкой температуре происходит полимеризация с образованием параформа $[\text{CH}_2\text{O}]_x$ — твердого белого вещества. Для предохранения от полимеризации к препарату добавляют до 1% метилового спирта.

Хлоралгидрат хранят по списку Б в сухом прохладном месте, в хорошо укупореженной таре, предохраняя от действия света, так как он гигроскопичен (особенно при повышенной влажности) и медленно улетучивается на воздухе. В водных растворах и на свету препарат разлагается с образованием дихлоруксусного альдегида и трихлоруксусной кислоты:



Способы применения препаратов альдегидов различаются между собой. Раствор формальдегида применяют наружно как антисептиче-

ское средство, а хлоралгидрат — в качестве снотворного и противосудорожного средства

Действие раствора формальдегида основано на свертывании белка бактерий, что приводит их к гибели. Поскольку препарат обладает способностью свертывать любой белок, его применяют только наружно, в виде 0,5—1% растворов для дезинфекции рук, кожи, инструментов.

Хлоралгидрат, действуя на центральную нервную систему подобно спиртам, в дозах 0,2—0,5 г на прием оказывает успокаивающее, а в дозах 0,5—1 г — снотворное и противосудорожное действие

ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИН

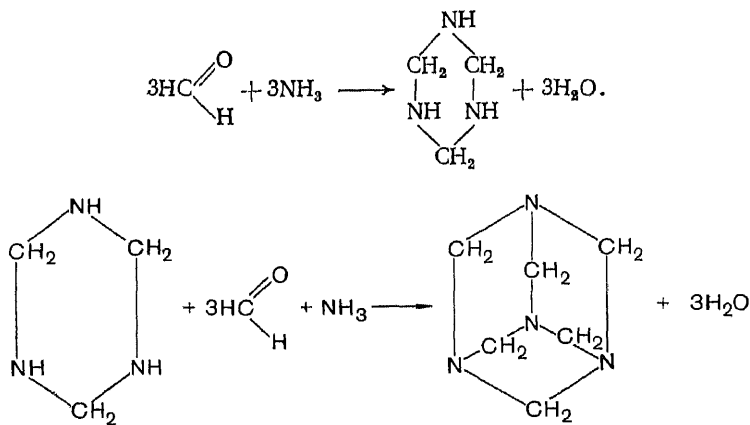
13.6. Выше была отмечена способность альдегидов образовывать продукты конденсации, которые в определенных условиях разлагаются до исходных веществ. Некоторые продукты конденсации альдегидов применялись в медицине и фармации для различных целей. Как лекарственный препарат сохранил свое значение полученный А. М. Бутлеровым в 1860 г. (но вошедший в медицинскую практику в 1895 г.) гексаметиленetetрамин. Он представляет собой продукт конденсации формальдегида и аммиака, а по химическому строению — гетероциклическое соединение

Способы испытаний гексаметиленetetрамина, его фармакологическое действие основаны на образовании формальдегида. Поэтому гексаметиленetetрамин обычно рассматривают вместе с препаратами альдегидов, как их производное.

Источником получения гексаметиленetetрамина служит формалин. Его смешивают с избытком 25% водного раствора аммиака и упаривают в вакууме при температуре 40—50 °С.



Процесс синтеза гексаметиленetetрамина состоит из двух стадий. Вначале происходит конденсация трех молекул формальдегида и трех молекул аммиака с образованием триминопроизводного. Последнее затем конденсируется с тремя молекулами формальдегида и одной молекулой аммиака:

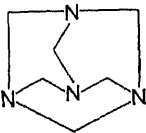


Для получения фармакопейного препарата гексаметиленetetрамин в растворе очищают, упаривают, кристаллизуют и перекристаллизовывают из спирта.

13.7. По внешнему виду гексаметиленetetрамин несколько напоминает хлоралгидрат, однако их легко различить по запаху и растворимости

Т а б л и ц а ' 40

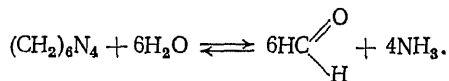
Свойства препарата гексаметилентетрамина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Hexamethylenetetraminum — гексаметилентетрамин. Urotropinum — уротропин</p>  <p>или $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ (ГФ X, ст. 328)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, жгучего и сладкого, а затем горьковатого вкуса</p>	<p>Легко растворим в воде и спирте, растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире</p>

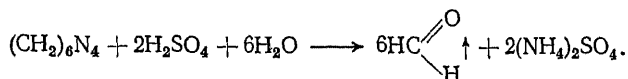
в эфире (см. табл. 39, табл. 40). Характерным свойством гексаметилентетрамина является его способность возгоняться без плавления.

Подобно большинству гетероциклических азотсодержащих соединений, гексаметилентетрамин из растворов осаждается пикриновой кислотой (желтый осадок); раствором йода в растворе йодида калия (красно-бурый осадок); бромной водой (оранжево-желтый осадок). Эти реакции можно использовать для идентификации препарата.

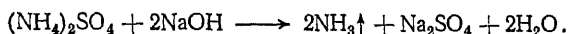
13.8. Растворы гексаметилентетрамина в воде довольно легко (особенно при нагревании) гидролизуются с образованием исходных продуктов синтеза:



Особенно легко гидролиз происходит в кислой среде. Образующийся формальдегид можно обнаруживать различными реактивами (например, салициловой кислотой, хромотроповой кислотой и т. д.). Реакцию гидролиза в кислой среде ГФ X рекомендует для испытания на подлинность препарата:



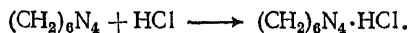
Идентифицируют препарат по запаху выделяющегося формальдегида при нагревании препарата с разведенной серной кислотой. Если затем добавить к смеси избыток щелочи и вновь нагреть, то появляется запах аммиака:



Процесс разложения препарата в кислой среде протекает количественно, поэтому реакция может быть использована для количественного определения гексаметилентетрамина (ГФ X). В этом случае нагревают навеску препарата с избытком 0,1 н. раствора серной кислоты. Избыток кислоты затем оттитровывают 0,1 н. раствором щелочи (индикатор метиловый красный).

Водные растворы гексаметилентетрамина ввиду наличия в его молекуле четырех атомов азота имеют щелочную реакцию. Поэтому количественное определение можно также выполнить методом нейтрализа-

ции без разложения препарата, используя в качестве индикатора смесь метилового оранжевого и метиленового синего:



Известны и другие способы количественного определения гексаметилентетрамина.

13.9. Хранят гексаметилентетрамин в хорошо укупореженной таре. Следует учитывать способность препарата возгоняться при повышенной температуре.

Применяют гексаметилентетрамин в качестве антисептического средства. В кислой среде желудочного сока препарат гидролизуется с образованием формальдегида. Последний оказывает антисептическое действие. Так как образование формальдегида происходит в очень небольших количествах, гексаметилентетрамин в терапевтических дозах побочного действия не вызывает. Препарат назначают внутрь по 0,5—1 г и внутривенно (5—10 мл 40% раствора) при воспалительных заболеваниях мочевых путей, аллергических и других заболеваниях.

Учитывая способность водных растворов гексаметилентетрамина легко гидролизываться, их нельзя долго хранить и подвергать стерилизации. Растворы для инъекций готовят ex tempore. Препарат, используемый для приготовления инъекционных растворов, подвергают по ГФ X дополнительным испытаниям на доброкачественность.

Текст-задание

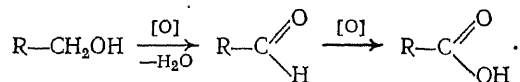
- 13.1. Альдегиды представляют собой ..., их общая формула: ... Физические свойства, в частности ..., зависят от ... В химическом отношении альдегиды проявляют ... свойства, обусловленные ... Эти свойства используют для ... Например, реакцию восстановления ... из ... применяют для ... реакцию альдегидов с йодом: ... используют для ... Для обнаружения примеси альдегидов в ... пользуются реакцией с ..., химизм ее: ... Общая схема взаимодействия альдегидов с реактивом Фелинга: ... Важным химическим свойством альдегидов является ... Примеры этих реакций: ... Общая схема реакций замещения: ... В них могут вступать ..., образуя: ...
- 13.2. Фармакологическое действие альдегидов подобно ... Наличие альдегидной группы сообщает веществу ... свойства. В отличие от спиртов ... Активность и ... повышаются при наличии ... радикала, введении в молекулу ... или ... Снижение токсичности можно достигнуть путем ..., например ... в ряду ...
- 13.3. Из алифатических альдегидов в медицине применяют ... и ... Общий принцип их получения заключается в ... Формальдегид синтезируют путем ..., при температуре ... (катализатор ...) по реакции: ... Препарат содержит ... % формальдегида в ...; его называют также ... Хлоралгидрат получают из ..., который вначале синтезируют из ... и ... по реакции: ... Процесс этот проходит в ... стадии в результате реакций: ... Полученный ... сочетают с ... в соотношениях ... Происходит процесс: ... с образованием хлоралгидрата, химическая структура которого: ...
- 13.4. В ГФ X включены два препарата альдегидов: ... (...) и ... (...). По свойствам они ..., растворимы в ... Общим в их свойствах является ... Идентифицировать препараты можно по ... Общей для установления подлинности является реакция ..., которая протекает в случае формальдегида: ..., хлоралгидрата: ... Подлинность формальдегида можно установить по образованию ... с фенолами в присутствии ... Хлоралгидрат идентифицируют реакцией с раствором едкого натра: ...
- Эта реакция применима и для ..., если использовать ... Формальдегид в растворе и хлоралгидрат можно определять, используя процесс ..., который основан на ... альдегидов до ... Схема этого процесса ..., уравнения реакций: ... По ГФ X формалин должен содержать ... % ...
- 13.5. При проверке доброкачественности по ГФ X в растворе формальдегида устанавливают содержание примеси ... кислоты, которой должно быть ... В хлоралгидрате определяют примесь ... с помощью реакций: ... Раствор формальдегида следует хранить в ... при температуре ..., чтобы не допустить ... С этой же целью добавляют ... в количестве ... %. Хлоралгидрат хранят по списку ... в ..., предохраняя от ... и ... В водных растворах он образует ..., по реакции: ... Применяют раствор формальдегида как ..., а хлоралгидрат — ... Действие раствора формальдегида основано на ..., поэтому его назначают в виде ... для ... Хлоралгидрат назначают по ... как ... средство.

- 13.6. Из производных альдегидов в медицине применяют ... (...), синтезированный ... в ... г (но вошедший в медицину в ... г.). Гексаметилентетрамин — продукт взаимодействия Способы его испытаний и ... действие основаны на Получают гексаметилентетрамин из ... по реакции: Процесс синтеза состоит из ... стадий ... и происходит с помощью реакций: Очистку препарата производят путем
- 13.7. Структурная формула гексаметилентетрамина ..., суммарная формула По физическим свойствам — это ..., растворим в Отличается от препаратов альдегидов Образует ... осадки с растворами реактивов:
- 13.8. Растворы препарата в воде гидролизуются с образованием ... по реакции: Реакцию гидролиза гексаметилентетрамина в ... среде используют для ... и Подлинность препарата устанавливают по ... с помощью реакций: Этот процесс в условиях ... можно использовать и для ... определения. В этом случае протекают реакции: Водные растворы препарата имеют ... среду. Поэтому ... определение можно выполнить методом ... с помощью реакции: ... (индикатор ...).
- 13.9. Хранят гексаметилентетрамин в ..., следует учитывать его Применяют в качестве ... , которое основано на Назначают препарат внутрь по ... г или в виде ... % растворов по ... мл при Растворы для инъекций нельзя стерилизовать и ..., так как они Готовят их путем

Глава 14. ПРЕПАРАТЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

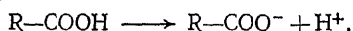
14.1. Карбоновые кислоты алифатического ряда представляют собой производные углеводородов, у которых один атом водорода замещен карбоксильной группой. Эту группу соединений можно также рассматривать как конечный продукт окисления спиртов, не связанный с разрушением углеродной цепочки:



Карбоновые кислоты в зависимости от количества карбоксильных групп классифицируют на одно-, двух- и многоосновные, а в зависимости от наличия других функциональных групп — на оксикислоты, аминокислоты и т. д. Медицинское применение имеют главным образом соли одно- и многоосновных оксикислот.

По физическим свойствам карбоновые кислоты представляют собой жидкости или твердые вещества. Наличие карбоксильной группы улучшает растворимость кислот по сравнению с углеводородами. В воде низкомолекулярные карбоновые кислоты хорошо растворимы. Соли карбоновых кислот представляют собой кристаллические вещества, растворимые в воде.

14.2. Химические свойства карбоновых кислот обусловлены наличием в их молекуле карбоксильной группы и других функциональных групп. В растворах органические кислоты диссоциируют на ионы:

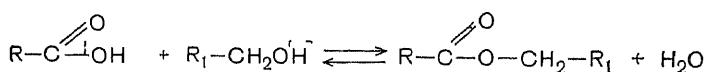


Они являются, как правило, слабыми кислотами. Константы диссоциации большинства органических кислот находятся в пределах $1,4 \cdot 10^{-5}$ — $1,0 \cdot 10^{-4}$, т. е. значительно ниже, чем у неорганических кислот. Однако константы зависят от электрофильности радикала, связанного с карбоксилем. Так, например, степень диссоциации молочной кислоты выше, чем у пропионовой, а трихлоруксусная кислота в 700 раз сильнее уксусной.

С едкими и углекислыми щелочами органические кислоты образуют соли, растворимые в воде. Соли в водных растворах диссоциируют на ионы, которые можно обнаружить различными реактивами. С солями тяжелых металлов органические кислоты образуют окрашенные осадки.

Одним из характерных химических свойств карбоновых кислот яв-

ляется способность к реакции этерификации со спиртами. В результате этой реакции образуются сложные эфиры, которые по свойствам (вкус, запах) отличаются от соответствующих кислот. Общая схема этерификации:



Обратный процесс носит название реакции омыления.

Указанные химические свойства широко используются в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного анализа препаратов карбоновых кислот.

14 3. Фармакологическое действие, присущее углеводородам, лишь в незначительной степени сохраняется у соответствующих органических кислот. Только в очень больших дозах они могут проявлять незначительное наркотическое действие. Токсическое действие у карбоновых кислот по сравнению с альдегидами резко снижается.

Введение карбоксильной группы в молекулу во всех случаях «смягчает» фармакологическую активность. Вследствие хорошей растворимости молекулы органической кислоты накапливаются в крови.

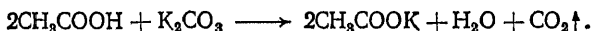
Наличие в молекуле разветвленного алифатического радикала, не-предельных связей, введение галогенов повышают физиологическую активность кислот. Однако большинство алифатических кислот мало активны в физиологическом отношении и играют роль питательных веществ либо являются «носителями» фармакологически активных катионов (кальция, железа).

Ряд низкомолекулярных алифатических кислот (уксусная и др.) обладает раздражающим и прижигающим действием и в больших дозах может вызывать явление гемолиза крови. Это обусловлено диссоциацией кислот с образованием иона водорода. Соответствующие соли указанным действием не обладают. Высокомолекулярные алифатические кислоты входят в состав жиров и других пищевых продуктов.

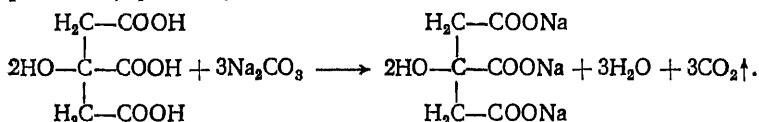
ПРЕПАРАТЫ СОЛЕЙ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

14 4. В медицинской практике используют калиевые, натриевые и кальциевые соли одноосновной уксусной кислоты, оксикислот (молочной, глюконовой), многоосновной оксикислоты (лимонной). Способы получения препаратов солей щелочных металлов основаны на реакции нейтрализации соответствующих кислот.

Калия ацетат получают путем нейтрализации уксусной кислоты эквивалентным количеством карбоната калия:



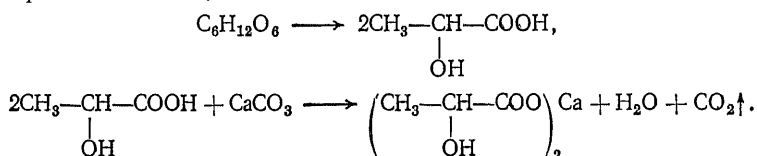
Для получения натрия цитрата нейтрализуют содой (до слабощелочной реакции) раствор лимонной кислоты:



Полученные в обоих случаях растворы препаратов сгущают до кристаллизации. Для очистки от примесей натрия цитрат перекристаллизовывают из спирта.

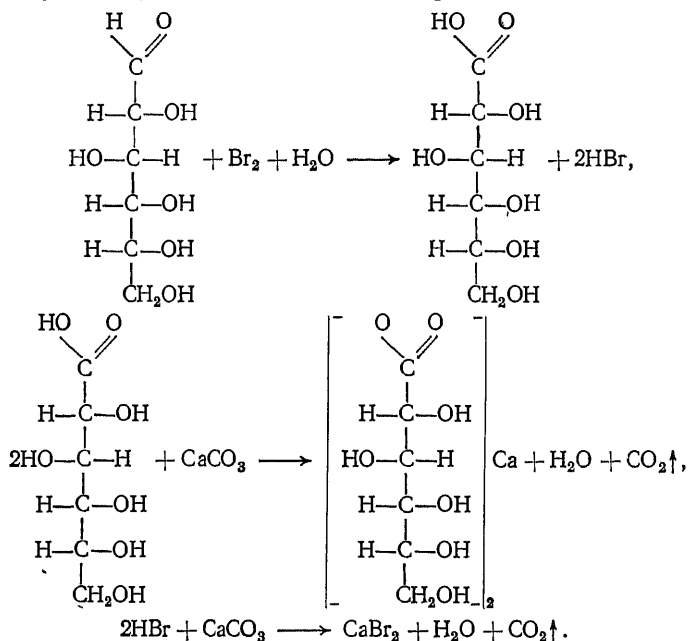
Кальциевые соли молочной и глюконовой кислот получают путем микробиологического окисления глюкозы в присутствии соединений кальция.

Молочная кислота образуется в результате молочнокислого брожения глюкозы (или других сахаристых веществ). Процесс происходит под влиянием культур молочнокислых бактерий при температуре 35—45 °С. Образующаяся молочная кислота нейтрализуется путем добавления карбоната кальция:



Микробиологическое окисление глюкозы до глюконовой кислоты осуществляют с помощью различных видов *Penicillium*. Затем глюконовую кислоту нейтрализуют солями кальция.

Более совершенным и экономичным является способ электрохимического окисления глюкозы в присутствии бромида кальция и карбоната кальция. При электролизе бромида кальция на аноде выделяется свободный бром, который окисляет глюкозу до глюконовой кислоты. Глюконовая и бромистоводородная кислоты нейтрализуются карбонатом кальция. Образующийся бромид кальция вновь подвергается электролизу. Общая схема происходящего процесса может быть выражена в виде следующих уравнений химических реакций:



14.5. В ГФ X включено несколько препаратов солей карбоновых кислот (табл. 41).

Сравнительные данные о физических свойствах препаратов (см. табл. 41) указывают на то, что они представляют собой белые кристаллические вещества, гигроскопичные (калия ацетат) или выветривающиеся на воздухе (кальция лактат, натрия цитрат) ввиду наличия кристаллизационной воды. Соли уксусной и лимонной кислоты имеют солоноватый вкус, а кальция ацетат — слабый запах уксусной кислоты.

Соли щелочных металлов (калия ацетат и натрия цитрат) легко растворимы в воде. Кальциевые соли медленно растворимы в воде, но в кипящей воде их растворимость значительно улучшается. В спирте легко растворим только калия ацетат.

Таблица 41

Свойства препаратов солей карбоновых кислот

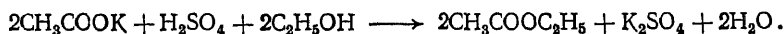
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Kalii acetat — калия ацетат CH_3COOK (ГФ X, ст. 359)</p>	<p>Белый кристаллический порошок солоноватого вкуса со слабым запахом уксусной кислоты. Гигроскопичен. Расплывается на воздухе</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте</p>
<p>Calcii lactas — кальция лактат $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{COO} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right)_2 \text{Ca} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ГФ X, ст. 124)</p>	<p>Белый легкий порошок почти без запаха, выветривающийся на воздухе</p>	<p>Медленно растворим в воде, легко в горячей воде, очень мало растворим в спирте, эфире, хлороформе</p>
<p>Natrii citras pro injectionibus — натрия цитрат для инъекций $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{COONa} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{COONa} \cdot 5\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{COONa} \end{array}$ Тринатриевая соль лимонной кислоты (ГФ X, ст. 429)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок солоноватого вкуса, без запаха, выветривающийся на воздухе</p>	<p>Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте</p>
<p>Calcii gluconas — кальция глюконат $\left[\begin{array}{c} \text{COO} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \right]_2 \cdot \text{Ca} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ГФ X, ст. 121)</p>	<p>Белый зернистый или кристаллический порошок без запаха и вкуса</p>	<p>Медленно растворим в воде (1:50), легко растворим в кипящей воде. Практически нерастворим в спирте и эфире</p>

14.6. Испытания на подлинность и количественное определение препаратов солей карбоновых кислот основано на их способности диссоциировать в растворах на ионы.

С помощью рассмотренных в разделе «Неорганические лекарственные препараты» и рекомендуемых ГФ X методик обнаруживают в растворах препаратов наличие ионов калия (с. 20), натрия (с. 20) и кальция (с. 13).

Анионы органических кислот идентифицируют, используя реакцию этерификации (калия ацетат), разложения (кальция лактат), осадочные и цветные реакции с солями кальция (натрия цитрат) и железа (калия ацетат и кальция глюконат).

Так, наличие ацетат-иона в препарате калия ацетат устанавливают с помощью реакции образования сложного эфира — этилацетата при взаимодействии препарата с этиловым спиртом и серной кислотой. Этилацетат имеет характерный фруктовый запах:

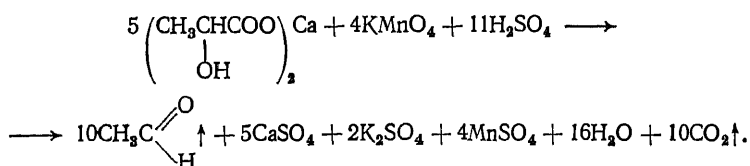


Ацетат-ион в нейтральных растворах образует с хлоридом окисного железа соединения, окрашенные в интенсивно-красный или буро-красный цвет:

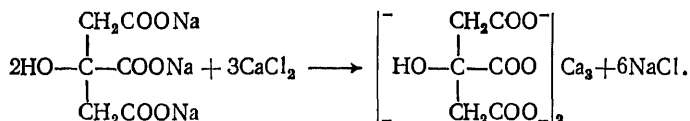


Анион глюконовой кислоты приобретает в тех же условиях светло-зеленое окрашивание.

Лактат-ион идентифицируют путем разложения перманганатом калия в кислой среде. Образуется ацетальдегид, имеющий характерный запах:



Испытание подлинности цитрат-иона основано на образовании цитрата кальция. Характерным свойством этой соли является уменьшение растворимости при нагревании раствора. Поэтому после добавления к раствору препарата хлорида кальция раствор остается прозрачным, а при последующем кипячении выпадает белый осадок, растворимый в соляной кислоте:

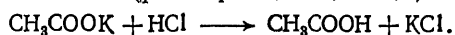


14.7. Доброкачественность всех препаратов солей карбоновых кислот устанавливают по наличию допустимых количеств примесей различных ионов (сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов, железа, мышьяка). Для кристаллогидратов определяют потерю массы при высушивании.

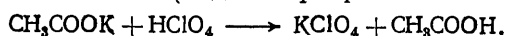
Общим является испытание на избыточную щелочность (или кислотность), так как исходными продуктами получения препаратов являются карбоновые кислоты, углекислые щелочи, соли кальция. Особенно большое значение придается проверке доброкачественности натрия цитрата для инъекций. Он должен быть в 10% растворе прозрачным и бесцветным с рН 7,8—8,3, иметь не более 0,03% примеси солей кальция, выдерживать испытания на примеси солей щавелевой кислоты, винной кислоты и других обугливающих примесей.

14.8. Препараты солей щелочных металлов количественно можно определить методом нейтрализации.

Количественное определение калия ацетата, представляющего собой соль сильного основания и слабой кислоты, выполняют методом нейтрализации, титруя раствором соляной кислоты. Индикатором служит раствор тропеолина 00 (рН перехода 1,3—3,2).

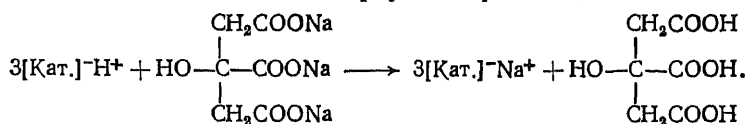


ГФ X рекомендует проводить титрование в неводной среде. Навеску препарата растворяют в ледяной уксусной кислоте и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



По ГФ X натрия цитрат определяют, используя ионообменную хроматографию в сочетании с методом нейтрализации. Основные сведения об ионообменной хроматографии описаны в ГФ X (с. 800). Для опре-

деления натрия цитрата раствор навески препарата пропускают через колонку с катионитом КУ-2 в Н-форме. Происходит обмен ионов:



Колонку затем промывают и фильтрат с промывными водами, содержащий эквивалентное количество лимонной кислоты, титруют 0,05 н. раствором щелочи.

Кальциевые соли карбоновых кислот (кальция лактат и кальция глюконат) количественно определяют (по ГФ X) трилонометрическим методом. Методика анализа идентична определению неорганических препаратов кальция (с. 53).

14.9. Условия хранения препаратов находятся в зависимости от их физических свойств. Гигроскопичный, расплывающийся на воздухе, калия ацетат следует хранить в хорошо укупореженной таре. Остальные препараты, являющиеся кристаллогидратами, необходимо хранить в хорошо укупореженной таре, не допуская потери кристаллизационной воды.

В медицине препараты солей карбоновых кислот применяют для различных целей.

Калия ацетат применяют в качестве источника ионов калия (при гипокалиемии) и диуретического средства (при отеках, связанных с нарушением сердечной деятельности). Ввиду сильной гигроскопичности препарат назначают в виде 33—35% водного раствора, суточная доза 5—10 г.

Натрия цитрат применяют для консервации (предупреждения свертывания) крови, добавляя 4—5% раствор. Противосвертывающее действие основано на связывании содержащихся в крови ионов кальция, которые участвуют в переходе протромбина в тромбин. В ГФ X включен также препарат натрия гидроцитрат (двузамещенный) для инъекций (ГФ X, ст. 432), свойства, способы испытаний и применения которого практически идентичны натрию цитрату для инъекций.

Препараты солей кальция: кальция лактат и кальция глюконат сходны по фармакологическому действию с кальция хлоридом (с. 54). Они используются главным образом как источники ионов кальция и в качестве антиаллергического средства. Соли органических кислот оказывают меньшее раздражающее действие на слизистую желудка, поэтому препараты лучше переносятся. Вот почему кальция лактат назначают не только внутрь, но и для подкожного и внутримышечного введения по 5—10 мл 10% раствора. Кальция глюконат более эффективен при пероральном введении.

Текст-задание

- 14.1. Карбоновые кислоты представляют собой ... Их можно рассматривать как производные ... по схеме: ... В зависимости от количества карбоксильных групп кислоты классифицируют на ..., а при наличии других функциональных групп на ... По физическим свойствам они представляют ... В воде ... кислоты ... Соли карбоновых кислот ... вещества, растворимые в ...
- 14.2. Химические свойства карбоновых кислот обусловлены ... В водных растворах они диссоциируют ..., проявляют ... свойства. Степень диссоциации находится в пределах ..., она зависит от ... С едкими и углекислыми щелочами карбоновые кислоты образуют ..., с солями тяжелых металлов — ... Характерной для кислот является реакция ..., которая протекает по схеме: ... Химические свойства ... используются для ...
- 14.3. Фармакологическое действие у кислот по сравнению с углеводородами Токсичность по сравнению с альдегидами ... Введение в молекулу карбоксильной группы ... фармакологическую активность. Наличие в молекуле кислоты ... повышает активность. Большинство кислот выполняют роль ... веществ или являются ... Ряд низкомолекулярных жирных кислот обладают ... действием и

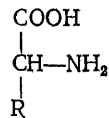
- могут вызвать ... Это обусловлено ... Соли кислот по своему действию ...
 Высокомолекулярные ... кислоты входят в состав ...
- 14.4. В медицине используют соли ..., в частности ... кислот. Структурные формулы этих кислот: ... Способы получения солей ... металлов основаны на ..., с использованием реакций: ... Очистку производят путем ... Кальциевые соли .. и кислот получают .. в присутствии ... Процесс получения кальция лактата заключается в .., происходит реакции. ... Кальция глюконат можно получить путем ..., но более .. является способ ... глюкозы в присутствии ... и ... Сущность процесса заключается в .., при этом происходит реакции: ...
- 14.5 В ГФ X включены препараты солей ... кислот: ... (...), ... (...), ... (...), ... (...), структурные формулы этих препаратов: ... Они представляют собой ... Имеют вкус ..., запах ... В воде легко растворимы ... Соли медленно растворимы в ..., в кипящей воде ... В спирте растворим только ...
- 14.6 Испытания на подлинность и количественное определение препаратов основано на ... Обнаруживают катион калия с помощью реакций: ..., катион натрия ..., катион кальция: ... Анионы карбоновых кислот идентифицируют путем ... Так, ацетат-ион устанавливают по образованию ... эфира и по взаимодействию с раствором ... железа. При этом наблюдают ..., в результате реакций: ... Анион глюконовой кислоты с ионами ... образует ... Лактат-ион идентифицируют с помощью реакции: ..., при этом выделяется ... Цитрат-ион идентифицируют по свойству .., химизм образования этой соли: ...
- 14.7. Доброкачественность препаратов устанавливают по .. ионов ... для кристаллогидратов проверяют ... Общим является испытание на ..., как исходные продукты получения препаратов — ... Особое значение придается чистоте препарата ..., который должен ...
- 14.8. Препараты солей щелочных металлов (... и ...) количественно определяют ... Калия ацетат (соль ...) титруют: ... (индикатор ...). По ГФ X определение ведут в ... (индикатор ...) по схеме. ... Натрия цитрат по ГФ X определяют методом ... в сочетании с ... Сущность этого метода ... Методика анализа заключается в ... При этом происходят реакции в колонке: ..., при нейтрализации фильтрата: ... Кальциевые соли (... и ...) определяют по ГФ X методом ... Сущность метода ..., уравнения реакций: ...
- 14.9 Хранить препараты следует в зависимости от их ... Калия ацетат, отличающийся ..., необходимо хранить в ... Остальные препараты, являющиеся ..., хранят в ..., не допуская. ... Калия ацетат назначают как ... и ... средство в виде ... % ... раствора (так как препарат ...), суточная доза ... г. Натрия цитрат применяют для ... в виде ... % раствора. Действие его основано на ... В ГФ X включен идентичный препарат ..., он отличается только ... Препараты — соли кальция (... и ...) сходны по ... действию с ... Их назначают как ... и в качестве ... средств. Кальциевые соли ... кислот отличаются ..., поэтому они ... и их можно назначать для ... введения по ... мл ... % раствора. Кальция глюконат более эффективен при ...

Глава 15. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

ПРЕПАРАТЫ АМИНОКИСЛОТ

15.1. Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп.

α -Аминокислоты являются структурными элементами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α -аминокислот общей формулы:



Ряд α -аминокислот (глутаминовая кислота, метионин, гистидин, лейцин, тирозин) нашел применение в медицинской практике.

Аминокислоты алифатического ряда представляют собой белые кристаллические вещества, как правило, растворимые в воде и нерастворимые в органических растворителях. Ввиду наличия в молекуле кислотной (карбоксильной) и основной (амино) групп они существуют в водных растворах в виде диполярных ионов $^+\text{NH}_3\text{RCOO}^-$ и поэтому образуют соли как со щелочами, так и с минеральными кислотами.

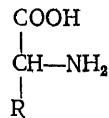
- могут вызвать ... Это обусловлено ... Соли кислот по своему действию ...
 Высокомолекулярные ... кислоты входят в состав ...
- 14.4. В медицине используют соли ..., в частности ... кислот. Структурные формулы этих кислот: ... Способы получения солей ... металлов основаны на ..., с использованием реакций: ... Очистку производят путем ... Кальциевые соли .. и кислот получают .. в присутствии ... Процесс получения кальция лактата заключается в .., происходит реакции. ... Кальция глюконат можно получить путем ..., но более ... является способ ... глюкозы в присутствии ... и ... Сущность процесса заключается в .., при этом происходит реакции: ...
- 14.5 В ГФ X включены препараты солей ... кислот: ... (...), ... (...), ... (...), ... (...), структурные формулы этих препаратов: ... Они представляют собой Имеют вкус ..., запах В воде легко растворимы Соли медленно растворимы в ..., в кипящей воде ... В спирте растворим только ...
- 14.6 Испытания на подлинность и количественное определение препаратов основано на ... Обнаруживают катион калия с помощью реакций: ..., катион натрия ..., катион кальция: ... Анионы карбоновых кислот идентифицируют путем ... Так, ацетат-ион устанавливают по образованию ... эфира и по взаимодействию с раствором ... железа. При этом наблюдают ..., в результате реакций: ... Анион глюконовой кислоты с ионами ... образует ... Лактат-ион идентифицируют с помощью реакции: ..., при этом выделяется ... Цитрат-ион идентифицируют по свойству ... , химизм образования этой соли: ...
- 14.7. Доброкачественность препаратов устанавливают по .. ионов ... для кристаллогидратов проверяют ... Общим является испытание на ..., как исходные продукты получения препаратов — ... Особое значение придается чистоте препарата ..., который должен ...
- 14.8. Препараты солей щелочных металлов (... и ...) количественно определяют ... Калия ацетат (соль ...) титруют: ... (индикатор ...). По ГФ X определение ведут в ... (индикатор ...) по схеме. ... Натрия цитрат по ГФ X определяют методом ... в сочетании с ... Сущность этого метода ... Методика анализа заключается в ... При этом происходят реакции в колонке: ..., при нейтрализации фильтрата: ... Кальциевые соли (... и ...) определяют по ГФ X методом ... Сущность метода ..., уравнения реакций: ...
- 14.9 Хранить препараты следует в зависимости от их ... Калия ацетат, отличающийся ..., необходимо хранить в ... Остальные препараты, являющиеся ..., хранят в ..., не допуская. ... Калия ацетат назначают как ... и ... средство в виде ... % ... раствора (так как препарат ...), суточная доза ... г. Натрия цитрат применяют для ... в виде ... % раствора. Действие его основано на ... В ГФ X включен идентичный препарат ..., он отличается только ... Препараты — соли кальция (... и ...) сходны по ... действию с ... Их назначают как ... и в качестве ... средств. Кальциевые соли ... кислот отличаются ..., поэтому они ... и их можно назначать для ... введения по ... мл ... % раствора. Кальция глюконат более эффективен при ...

Глава 15. АМИНОКИСЛОТЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

ПРЕПАРАТЫ АМИНОКИСЛОТ

15.1. Аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, содержащие в молекуле одну или несколько аминогрупп.

α -Аминокислоты являются структурными элементами белков и широко распространены в природе. Из белковых гидролизатов получено более 20 α -аминокислот общей формулы:



Ряд α -аминокислот (глутаминовая кислота, метионин, гистидин, лейцин, тирозин) нашел применение в медицинской практике.

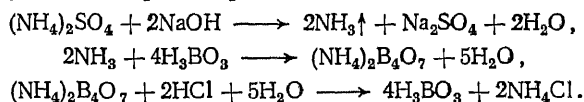
Аминокислоты алифатического ряда представляют собой белые кристаллические вещества, как правило, растворимые в воде и нерастворимые в органических растворителях. Ввиду наличия в молекуле кислотной (карбоксильной) и основной (амино) групп они существуют в водных растворах в виде диполярных ионов $^+\text{NH}_3\text{RCOO}^-$ и поэтому образуют соли как со щелочами, так и с минеральными кислотами.

Рентгеноструктурные исследования показали, что аминокислоты и в твердом состоянии представляют диполи, чем объясняются их высокие температуры плавления (220—315 °С). Наличие двух указанных функциональных групп обусловило химические свойства, а также способы идентификации и количественного определения аминокислот. Эти способы являются общими для большинства веществ данной группы.

15 2. Для идентификации аминокислот широко используют их способность к образованию внутрикомплексных соединений с различными катионами (серебра, меди, ртути, свинца, цинка, кобальта и др.) Наиболее характерной для аминокислот является реакция с катионом меди, который образует комплексное соединение темно-синего цвета.

Широко используется для обнаружения аминокислот высокочувствительная нингидриновая реакция (с. 121). Она происходит при одновременном участии амина- и карбоксильной групп и позволяет отличать аминокислоты от пептидов и белков. Эта реакция является общей для аминокислот, иминокислот и некоторых аминов. Аналогичную реакцию дает с этими соединениями аллоксан, образуя вещества, окрашенные в красный цвет.

Количественное содержание аминокислот можно определять методом нейтрализации или по азоту — методом Кьельдаля, описанным в ГФ X (с. 762). Сущность этого метода заключается в разрушении препарата концентрированной серной кислотой при нагревании до температуры кипения в присутствии окислителей (сульфат меди) и сульфата калия, повышающего температуру кипения серной кислоты. В результате содержащийся в препарате азот образует эквивалентное количество сульфата аммония. Последний в специальном приборе разрушают 30% раствором едкого натра и выделяющийся аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Затем отгон титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты:



Последние два уравнения в общем виде можно записать:



Многочисленные методики фотоколориметрического определения аминокислот основаны на использовании цветных реакций с нингидрином, солями меди и другими реактивами.

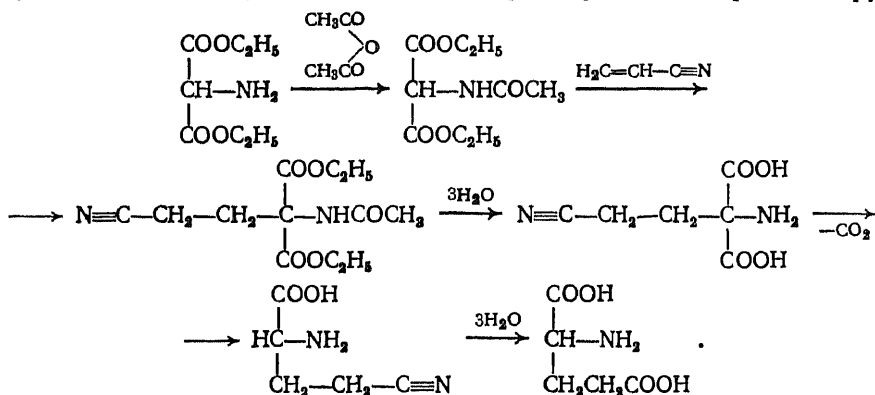
В зависимости от наличия в молекуле тех или иных функциональных групп для идентификации и количественного определения аминокислот могут быть использованы и другие химические и физико-химические методы

Применение аминокислот в медицинской практике основано на их способности участвовать в азотистом обмене, в синтезе необходимых для жизнедеятельности организма белков, пептидов, ферментов, гормонов, в образовании конечных продуктов азотистого обмена: аммиака, мочевины и др. Различают заменимые и незаменимые аминокислоты. Последние не синтезируются в живом организме, поэтому их вводят при необходимости как парентерально, так и внутривенно.

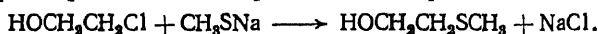
15 3. Из препаратов аминокислот в медицине наиболее широко применяют глутаминовую кислоту и метионин. Они включены в ГФ X.

Получают препараты аминокислот путем гидролиза белковых веществ. В миозине, казеине, α -лактоглобулине содержится до 20% глутаминовой кислоты и до 3% метионина. Еще больше (до 45%) глутаминовой кислоты в пшеничном глиадине, который обычно служит источником ее получения. Выделяют аминокислоты из гидролизатов белков хроматографическим методом.

Исходным продуктом синтеза аминокислот служит аминомалоновый эфир. Для получения глутаминовой кислоты его ацетилируют, конденсируют с акрилонитрилом, а затем гидролизуют и декарбоксилируют



Синтез метионина осуществляют по аналогичной схеме с той лишь разницей, что вместо акрилонитрила берут β-метилтиоэтанол, который получают из β-хлорэтанола и меркаптида натрия:



15 4 По химической структуре метионин отличается от глутаминовой кислоты наличием в γ-положении вместо карбоксильной — тиометильной группы. Препараты весьма сходны по физическим свойствам (табл 42).

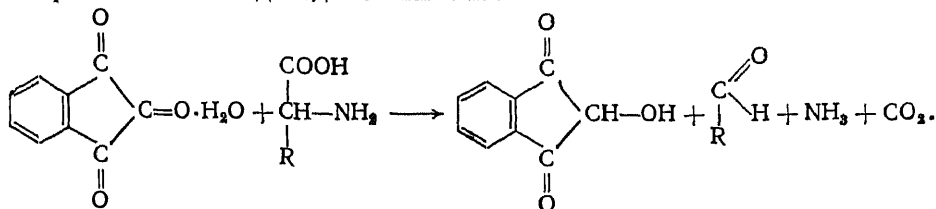
Т а б л и ц а 42

Свойства глутаминовой кислоты и метионина

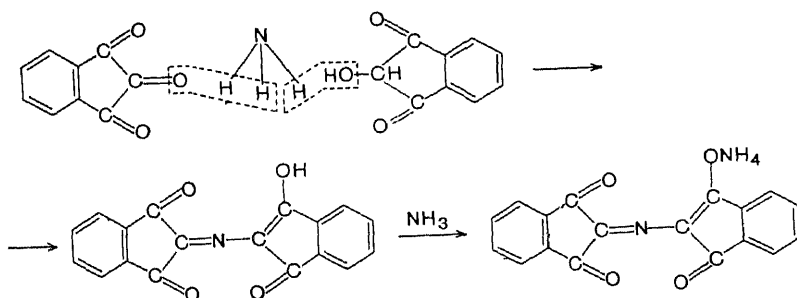
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Acidum glutaminicum — глутаминовая кислота $ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array} $ α-Аминоглутаровая кислота (ГФ X, ст. 15) Methionium — метионин $ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array} $	Белый кристаллический порошок, кислого вкуса, едва ощутимым запахом. Температура плавления не ниже 190 °С Белый кристаллический порошок со сладковатым вкусом и слабым запахом меркаптосоединений	Мало растворима в воде, растворима в горячей воде, практически нерастворима в спирте и эфире, легко растворима в растворах щелочей Трудно растворим в воде, растворим в горячей воде, практически нерастворим в органических растворителях. Легко растворим в растворах едких щелочей, аммиака, минеральных кислот. Растворим в растворе карбоната натрия
d, 1-α-Амино-γ-метилтиомасляная кислота (ГФ X, ст. 403)		

Препараты аминокислот — белые кристаллические вещества со слабым характерным запахом и вкусом, растворимые в воде (при нагревании), легко растворимые в растворах едких щелочей и кислотах, практически нерастворимые в органических растворителях. Глутаминовая кислота характеризуется удельным вращением от +30 до +34° (5% раствор в разведенной соляной кислоте).

Для испытания на подлинность препаратов аминокислот ГФ X рекомендует использовать общую цветную реакцию с нингидрином. Реакция проходит в несколько стадий. Вначале аминокислота разрушается с образованием альдегида и аммиака:



Выделившийся аммиак тотчас вступает в реакцию с нингидрином и дикетооксигидринденом:



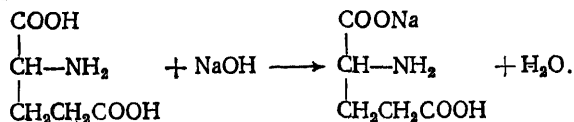
В результате реакции образуется аммонийная соль енольной формы дикетогидринденкетогидринамина, имеющего сине-фиолетовую окраску. Механизм этой реакции сходен с мурексидной пробой на производные пурина (с. 400).

Для испытания подлинности глутаминовой кислоты ГФ X рекомендует также цветную реакцию с резорцином в присутствии концентрированной серной кислоты.

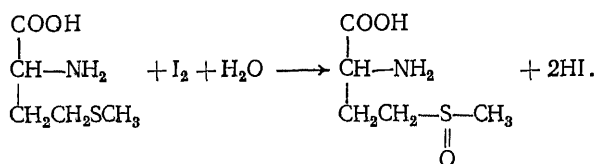
Для обнаружения в метионине тиометильной группы препарат сплавляют с 30% раствором едкого натра. Происходит разрушение молекулы метионина с образованием производных меркаптана и сульфидов. Последние можно определить цветной реакцией с нитропруссидом натрия (красно-фиолетовое окрашивание) или по запаху сероводорода и меркаптана, образующихся после добавления серной кислоты.

15.5. Для количественного определения препаратов аминокислот ГФ X рекомендует два способа. Один из них является общим для обоих препаратов и основан на определении азота в органических соединениях (с. 117).

Глутаминовую кислоту по ГФ X количественно определяют также методом нейтрализации 0,1 н. раствором едкого натра с индикатором бромтимоловым синим (рН перехода 6,0—7,6). Щелочь нейтрализует карбоксильную группу в α-положении, так как pK_a этой группы равна 2,19, а pK_a карбоксильной группы в γ-положении равна 4,25:



Метионин по ГФ X определяют йодометрическим методом. Препарат предварительно растворяют в смеси однозамещенного и двузамещенного фосфата калия в присутствии йодида калия, а затем окисляют 0,1 н. раствором йода по схеме:

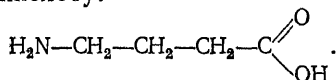


15.6. Хранят препараты в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения.

Применяют глутаминовую кислоту для лечения шизофрении, эпилепсии и других психических и нервных заболеваний. Глутаминовая кислота обезвреживает аммиак в организме, связывая его в глутамин (γ-амид глутаминовой кислоты), а также стимулирует окислительные процессы и участвует в белковом и углеводном обмене. Все эти процессы имеют важное значение для нормальной деятельности центральной нервной системы. Назначают глутаминовую кислоту внутрь и внутривенно до 1 г в сутки от 20 дней до нескольких месяцев. Аналогично применяют магниевую и кальциевую соли глутаминовой кислоты.

Метионин является незаменимой аминокислотой. Он играет важную роль в процессе переметилирования и поддержания азотистого равновесия в организме. Метионин применяют для лечения и профилактики токсических поражений печени (болезни Боткина, цирроза печени, поражения печени токсическими веществами). Назначают до 1,5 г в сутки в течение 10—30 дней.

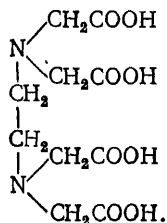
Сходным с глутаминовой кислотой по фармакологическому действию является препарат аминалон (Aminalonum), представляющий собой γ-аминомасляную кислоту:



Показаниями к его применению являются ослабление памяти, атеросклероз мозговых сосудов, нарушения мозгового кровообращения и т. д.

ПРЕПАРАТЫ ПОЛИАМИНОПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

15.7. Полиаминополикарбоновые кислоты обладают свойствами образовывать устойчивые, растворимые в воде комплексные соединения с катионами тяжелых и редкоземельных металлов. Такие кислоты называют комплексонами, или хелатонами. Наибольший интерес среди комплексонов представляет четырехосновная этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА):

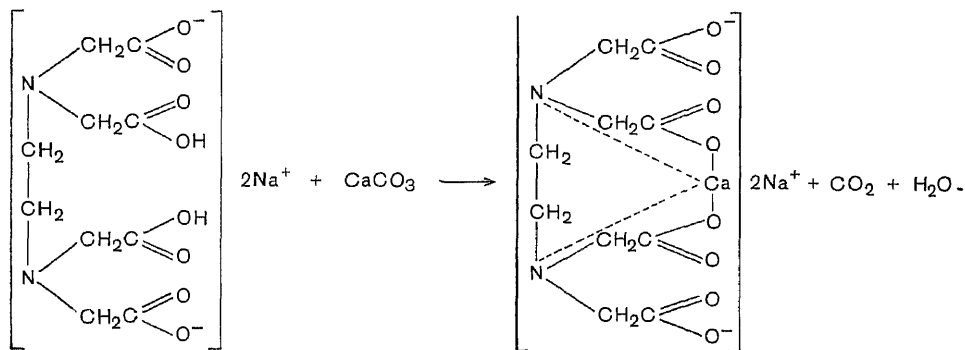


Поскольку она почти нерастворима в воде, практическое значение имеет ее динатриевая соль Na₂ЭДТА, которая хорошо растворима в воде.

Динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты под названием трилон Б широко применяют в фармацевтическом анализе для количественного определения препаратов магния, кальция, бария, свинца, цинка и др.

Указанные химические свойства комплексонов послужили основой для их применения в качестве лекарственных препаратов. Производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, например ЭДТА кальций-динатриевую соль (тетацин-кальций) и другие используют как комплексообразующие (детоксирующие) средства при отравлении солями тяжелых и редкоземельных элементов.

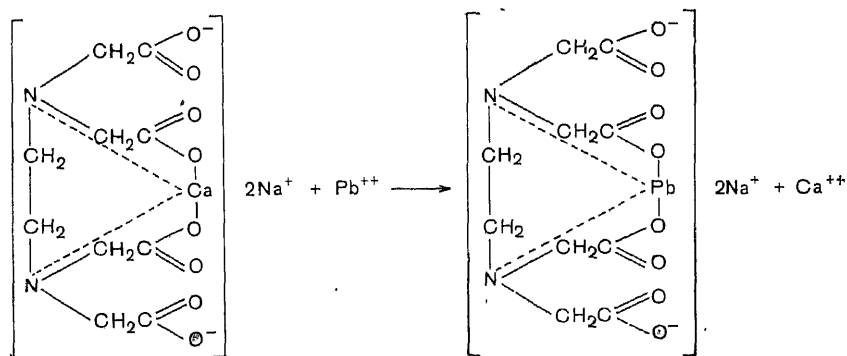
15.8. В ГФ X включен раствор тетацина-кальция 10% для инъекций (Solutio Tetacini-calcii 10% pro injectionibus). Получают раствор препарата путем растворения в воде для инъекций 100 г высушенной динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, 34 г кальция карбоната и 8 мл соляной кислоты разведенной (общий объем доводят до 1 л). Указанные количества компонентов смеси являются эквивалентными для образования препарата и создания необходимой величины pH среды.



Раствор разливают в ампулы и стерилизуют, обязательно контролируя величину pH, которая должна быть 5,0—7,0. Раствор может содержать не более 0,05% свободных ионов кальция.

Подлинность препарата устанавливают реакциями на ионы натрия, кальция и этилендиаминтетрауксусной кислоты. Ион натрия обнаруживают по окраске бесцветного пламени в желтый цвет, ион кальция — по реакции с оксалатом аммония после подщелачивания раствором аммиака (с. 13). Тетацин-кальция является мало устойчивым комплексным соединением, поэтому ион кальция легко отщепляется и вступает в реакцию с оксалатом аммония.

В основе испытания подлинности аниона этилендиаминтетрауксусной кислоты, его количественного определения и применения в медицинской практике лежит один и тот же химический принцип. Суть его заключается в том, что константа нестойкости комплекса этилендиаминтетрауксусной кислоты с ионом кальция больше (а рК соответственно меньше), чем у ионов тяжелых металлов (рК = -lg K). Так, например, рК комплекса свинца равна 18,2, а кальция 10,59. Поэтому ионы свинца замещают ион кальция в растворе тетацина-кальция:



Аналогичная реакция происходит с солями ртути, цинка, меди, тория и др. С ионами бария и стронция препарат во взаимодействие не вступает, так как величина pK комплексов у них меньше, чем у тетацина-кальция.

Для идентификации иона этилендиаминтетрауксусной кислоты к избытку раствора препарата прибавляют раствор соли свинца. Полноту связывания иона свинца контролируют реакцией с раствором йодида калия (не должно быть желтого осадка йодида свинца). Затем наличие иона кальция в избытке раствора препарата устанавливают реакцией с оксалатом аммония в аммиачной среде (выпадает белый осадок оксалата кальция).

Количественно определяют содержание тетацина кальция, используя ту же химическую реакцию. Препарат титруют 0,05 М. раствором нитрата свинца в присутствии гексаметилентетрамина и разведенной соляной кислоты, которые выполняют роль буферного раствора. В качестве индикатора используют ксиленоловый оранжевый.

Применяют тетацин-кальций в качестве детоксицирующего вещества при острых и хронических отравлениях тяжелыми металлами и редкоземельными элементами (свинцом, ртутью, ураном, кобальтом, кадмием, иттрием, церием и др.). Тетацин-кальций образует с ионами указанных элементов растворимые в воде, малотоксичные комплексные соединения, которые затем выводятся из организма.

Назначают внутрь и внутривенно. Разовая доза 20 мл 10% раствора, а суточная — 40 мл того же раствора. Курс лечения до 1 мес.

Текст-задание

- 15.1 Аминокислоты представляют собой ... Они являются ... белков, из которых выделено более ... с общей формулой: ... В медицине применяют α -аминокислоты, в частности ... По физическим свойствам аминокислоты алифатического ряда ... вещества, растворимые в .. и нерастворимые в ... Наличие в молекуле .. и ... функциональных групп обуславливает образование в растворах ... ионов и реакции с ... Эти ... свойства используют для ... аминокислот.
- 15.2. Для идентификации аминокислот используют реакции с катионами ..., особенно с ионом ..., образующим .., окрашенное в ... цвет. Широко применяют .. реакцию, которая происходит при ... и позволяет отличать аминокислоты от .. Подобную реакцию дает ..., образуя соединения ... цвета. Количественное содержание аминокислот можно установить методом ... или по содержанию азота ... Химическая сущность последнего заключается в ... При этом происходят реакции: ... Для фотоколориметрического определения можно использовать ... реакции. Применение аминокислот в медицине основано на ... Различают ... и .. аминокислоты; они отличаются ...
- 15.3 В ГФ X включены два препарата α -аминокислот: ... (...) и ... (...). Они имеют химическую структуру: ... Получить препараты аминокислот можно из .., которые содержат до ... % глутаминовой кислоты и до ... % метионина. Белки подвергают ..., а затем разделяют ... методом. Синтезируют эти препараты из .. путем ... Схема синтеза глутаминовой кислоты: ... Синтез метионина осуществляют путем ... по схеме: ...
- 15.4. По химической структуре метионин отличается от .. наличием ... По физическим свойствам препараты представляют ... с ... запахом и вкусом, в воде (при ...); легко растворимые в ... и ..., практически нерастворимые в ... Глутаминовая кислота имеет удельное вращение ... (. %) растворов в ... Подлинность препаратов устанавливают ... реакцией с нингидрином. Схема этой реакции ...; она подобна ... Глутаминовую кислоту идентифицируют также по реакции с ... Наличие ... группы в метионине устанавливают путем .. до образования ... Последние обнаруживают с помощью ... или по ...
- 15.5. Общий способ количественного определения препаратов аминокислот по ГФ X основан на ... Сущность этого метода ..., химические реакции. ... Глутаминовую кислоту определяют методом ... (индикатор ...); при этом происходит процесс: ... Метнионин определяют ... методом после предварительного превращения ... в ... Последний затем титруют ... раствором ... Общая схема процесса: ...
- 15.6. Хранят препараты в ..., чтобы предохранить от ... Применяют глутаминовую кислоту при ..., так как она участвует в процессах .., необходимых для ..

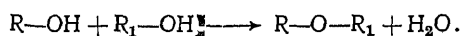
- Назначают глутаминовую кислоту ... до ... г в течение Применяют также ... и ... соли этой кислоты. Метионин является ... аминокислотой. Он участвует в процессах Применяют метионин для лечения Назначают до ... г в течение Сходен с ... по ... препарат ... (...).
157. Полиаминополикарбоновые кислоты обладают свойствами ..., поэтому их называют . или ... Наибольший интерес среди них представляет . кислота, ее структурная формула: Учитывая ... , обычно применяют Ее формула: ... , сокращенное название Свойства комплексонов используют не только в ... , но и для
- 158 В ГФ X включен раствор ... (...). Получают его путем При этом происходит реакция. ... и создается рН Раствор может содержать не более ... % свободных ионов Подлинность подтверждают с помощью реакций на катионы ... и ... , а также на анионы ... , уравнения этих реакций: Идентифицируют ион ЭДТА по методике: ... , Количественно определяют путем ... (среда ... , индикатор ...). Применяют как ... ; при этом образуются ... , которые Назначают по .. в течение

Глава 16. ПРЕПАРАТЫ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

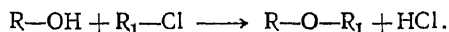
ПРЕПАРАТЫ ПРОСТЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ ЭФИРОВ

16.1. Простые эфиры представляют собой кислородсодержащие органические соединения общей формулы: $R-O-R_1$. Если оба радикала (R и R_1) одинаковы, то эфиры называют симметричными, если радикалы различны — смешанными. В соответствии с современной номенклатурой органических соединений простые эфиры называют *этерами*. Индивидуальные названия этеров происходят от входящих в молекулу радикалов (например, диметиловый, диэтиловый и т. д.).

Известно много различных способов синтеза простых эфиров, но чаще всего их получают из спиртов в присутствии водоотнимающих средств (концентрированная серная кислота и др.) по схеме:

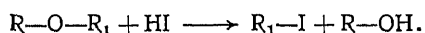


Исходными продуктами синтеза простых эфиров могут быть спирты и галогидные алкилы, например:



Низшие алифатические эфиры — легко летучие соединения, обладающие характерным запахом. Температура кипения и плотность их ниже, чем у спиртов с тем же числом углеродных атомов. Они плохо растворимы в воде, хорошо — в органических растворителях, хорошо растворяют органические соединения, устойчивы к действию щелочей и щелочных металлов.

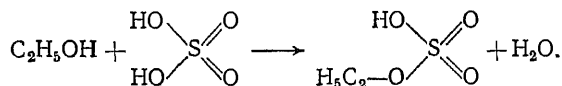
Идентифицируют простые эфиры по физическим константам и по реакциям с концентрированными серной и йодистоводородной кислотами. В первом случае происходит реакция, обратная синтезу, а во втором — образуются йодид алкила и спирт:



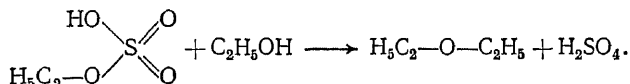
16.2. В медицинской практике применяют диэтиловый эфир. В ГФ X включены две статьи на препараты диэтилового эфира, отличающиеся степенью чистоты в зависимости от способов применения.

Впервые диэтиловый эфир был получен в 1540 г. Валерием Кордусом, но затем этот факт был забыт и в XIX веке его «открыли» вновь (Сессюр в 1807 г. и Гей-Люссак в 1815 г.). Современный промышленный способ синтеза диэтилового эфира основан на нагревании до температуры 135 °C смеси этилового спирта и концентрированной серной

кислоты в специальных аппаратах — эфиризаторах. Процесс идет в несколько стадий. Вначале образуется этилсерная кислота:



Этилсерная кислота взаимодействует с избытком этилового спирта, образуя диэтиловый эфир:

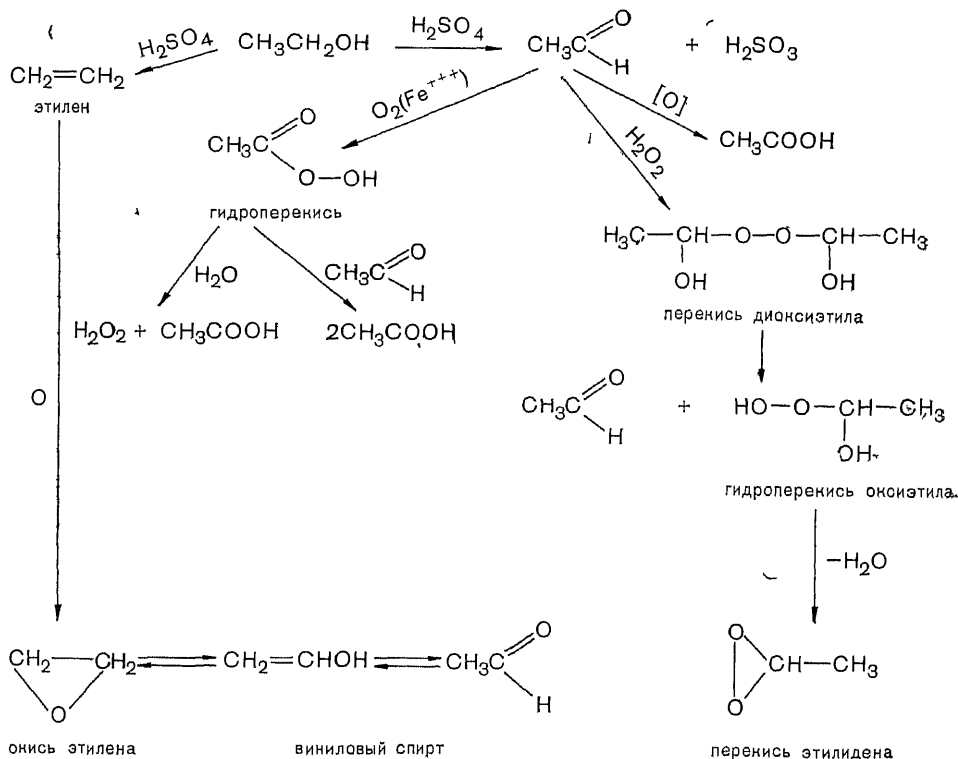


Полученный эфир отгоняют через холодильник в приемник.

Для получения максимального выхода необходимо поддерживать оптимальный температурный режим (130—140°C). При более высокой температуре происходит образование этилена, ацетальдегида, перекисных соединений, продуктов восстановления серной кислоты и других примесей. При температуре ниже 130°C будет отгоняться непрореагировавший этиловый спирт.

Практически процесс получения диэтилового эфира значительно сложнее. Он происходит с образованием различных побочных продуктов (особенно при несоблюдении режима технологического процесса). Схема процесса представлена ниже.

Примерная схема образования побочных продуктов при получении диэтилового эфира

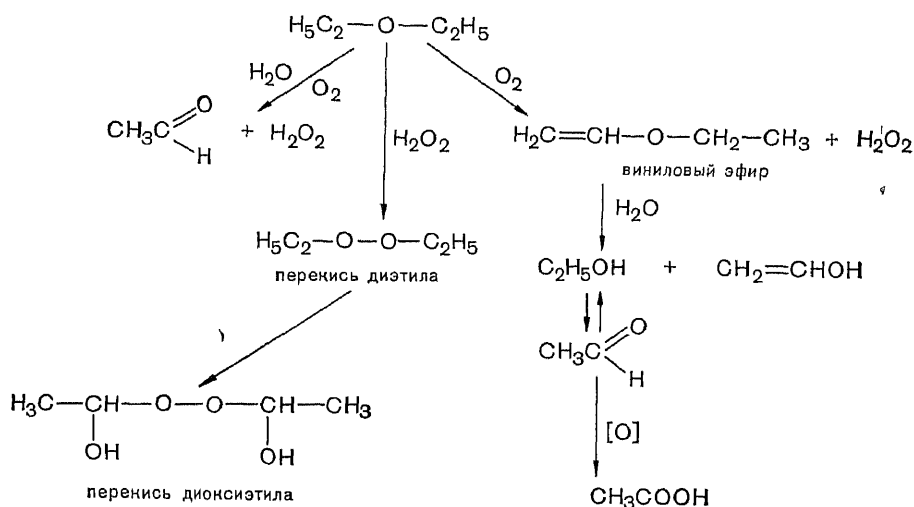


Образующиеся при получении эфира побочные продукты по химическим свойствам можно разделить на четыре группы. кислоты (уксусная, сернистая и непрореагировавшая серная), перекисные соединения (перекись водорода, перекись диоксиэтила, гидроперекись, гидроперекись

кись оксиэтила, перекись этилидена), непредельные соединения (этилен, виниловый спирт) и альдегиды (уксусный альдегид).

При хранении диэтилового эфира (особенно при несоблюдении условий хранения) под влиянием солнечного света, кислорода воздуха происходит образование побочных продуктов (схематически представленное ниже), близких по химическим свойствам (за исключением производных этилена, серной и сернистой кислот).

Примерная схема образования побочных продуктов при хранении диэтилового эфира



Кроме того, эфир после получения может содержать примеси воды и этилового спирта.

Для очистки от примесей эфир промывают водой, высушивают безводным хлоридом кальция и подвергают фракционной перегонке над кристаллическим едким натром.

Чрезвычайно опасной примесью являются перекисные соединения, которые могут служить причиной сильных взрывов. Особую осторожность следует соблюдать при перегонке долго хранившегося диэтилового эфира. Из перекисных соединений самым неустойчивым, легко взрывающимся веществом является перекись этилидена. Для очистки от перекисных соединений перед фракционной перегонкой к эфиру добавляют сульфат закисного железа, который разрушает перекиси, окисляясь до окисного железа.

Дополнительную очистку эфира для наркоза производят с помощью бисульфита натрия и щелочного раствора перманганата калия, которые окисляют примеси и переводят их в растворимое состояние. Затем вновь промывают, сушат эфир и подвергают ректификации, отделяя фазу, кипящую при $34-35^\circ\text{C}$. После ректификации тотчас фасуют во флаконы оранжевого стекла вместимостью 150 мл, наполняя их доверху.

16.3. Физические свойства фармакопейных препаратов диэтилового эфира очень сходны. Они различаются только по температуре кипения и по плотности (табл. 43), т. е. степенью чистоты.

При выполнении испытаний на препараты диэтилового эфира необходимо соблюдать правила, указанные в ГФ X (с. 72—73). Особенно следует помнить об огнеопасности (не должно быть поблизости источников огня!) и взрывоопасности паров эфира (смеси их с воздухом, кислородом и закисью азота в определенных соотношениях взрываются!).

Таблица 43

Свойства препаратов диэтилового эфира

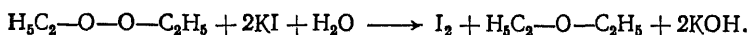
Название препарата и химическая структура	Описание	Температура кипения, °С	Плотность	Растворимость
Aether medicinalis — эфир медицинский $C_2H_5-O-C_2H_5$ (ГФ X, ст. 34)	Бесцветная, прозрачная, подвижная, легко воспламеняющаяся летучая жидкость своеобразного запаха, жгучего вкуса	34—36	0,714—0,717	Растворим в 12 частях воды, смешивается во всех соотношениях со спиртом, бензолом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами
Aether pro narcosi — эфир для наркоза $C_2H_5-O-C_2H_5$ (ГФ X, ст. 35)	То же	34—35	0,713—0,714	То же

Подлинность фармакопейных препаратов диэтилового эфира подтверждают по физическим константам: температуре кипения и плотности (см. табл. 43).

16.4. При испытании доброкачественности в обоих препаратах устанавливают отсутствие или допустимые пределы примесей, образующихся при производстве и хранении. Примесь кислот определяют нейтрализацией водного извлечения. Примесь посторонних пахучих органических веществ (виниловый спирт и др.) устанавливают путем выпаривания 10 мл препарата после постепенного приливания на фильтровальную бумагу (не должно оставаться постороннего запаха).

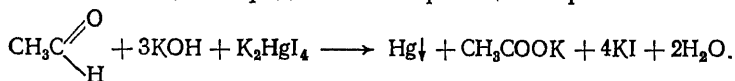
Нелетучие примеси определяют по массе остатка, полученного после выпаривания и высушивания (при 100—105 °С) 50 мл препарата. Остаток не должен превышать 0,001 г.

Наличие перекисных соединений в эфире медицинском устанавливают по реакции с йодидами:



При визуальном наблюдении не должно быть пожелтения ни эфирного, ни водного слоев.

Примесь альдегидов определяют по реакции с реактивом Несслера:



Не допускается образования осадка; окраска раствора может быть от желто-бурой до серовато-бурой.

Эфир для наркоза ввиду высокой степени чистоты должен иметь более узкие интервалы величин плотности и температуры кипения (см. табл. 43). К этому препарату предъявлены более высокие требования и в отношении доброкачественности. По ГФ X проводят дополнительные испытания на перекиси и альдегиды. Используют те же реактивы, что и при анализе эфира медицинского, но условия выполнения испытаний позволяют обнаружить меньшие количества указанных примесей. Кроме того, в эфире для наркоза устанавливают наличие примеси воды, используя в качестве реактива пикриновую кислоту. Последняя растворяется в воде, содержащейся в эфире, окрашивая ее в желтый цвет.

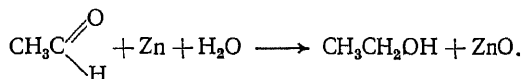
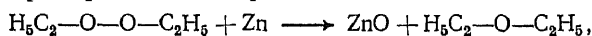
16.5. Оба препарата относятся к списку Б, но условия их хранения и применение отличаются.

Эфир медицинский хранят в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте, вдали от огня. Склянки

закупоривают корковыми пробками с пергаментной подкладкой и заливают специальной цинк-желатиновой массой, нерастворимой в эфире. Резиновые пробки разбухают от паров эфира, стеклянные не создают должной герметичности.

Эфир очень огнеопасное вещество, поэтому необходимо строго соблюдать правила техники безопасности, работая с ним. Следует учесть, что пары эфира (более тяжелые, чем воздух) могут постепенно заполнить хранилище и вызвать взрыв или пожар даже при соприкосновении с горячими предметами.

Эфир для наркоза хранят в аналогичных условиях, соблюдая те же правила техники безопасности, но во флаконах из оранжевого стекла емкостью 150 мл, в которые он фасуется на заводе-изготовителе. Закупоривают флаконы корковой пробкой, под которую подкладывают металлическую фольгу, а поверх заливают специальной мастикой. Фольга (обычно цинковая) не только предохраняет корковую пробку от растворения, но и восстанавливает примеси перекисей и альдегидов или предохраняет препарат от их образования:

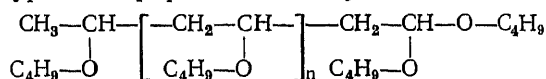


По истечении каждых 6 мес хранения эфир для наркоза подвергают контролю в соответствии с требованиями ГФ X.

Применяют эфир медицинский как растворитель для приготовления настоек, экстрактов, некоторых лекарственных форм наружного применения, а также в фармацевтическом анализе. Для наркоза он непригоден. Иногда назначают внутрь в качестве противорвотного средства. Высшие дозы: разовая 0,33 мл (20 капель), суточная 1 мл (60 капель).

Эфир для наркоза является средством для ингаляционного наркоза, но применяется с этой целью последнее время очень ограниченно ввиду широкого использования менее токсичных веществ (азота закиси, циклопропана, фторотана).

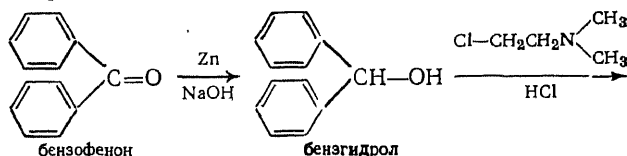
К простым алифатическим эфирам относится препарат винилин (Vinylinum), известный под названием бальзам Шостаковского. По химической структуре это эфир поливинилбутиловый:

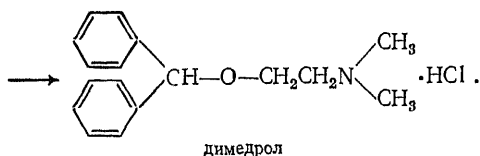


Винилин — густая вязкая светло-желтая жидкость, специфического запаха, нерастворимая в воде. Обладает антисептическим действием. Назначают наружно при ожогах, отморожениях, язвах, гнойных ранах, фурункулезе, как средство, способствующее очищению ран, регенерации тканей. Внутри принимают (в капсулах по 1,4 г) при язвенной болезни, колитах, гастритах.

ПРЕПАРАТЫ ПРОСТЫХ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ ЭФИРОВ

16.6. Арилалифатические соединения характеризуются наличием ароматических радикалов в молекулах алифатических соединений. К группе арилалифатических эфиров можно отнести фармакопейный препарат димедрол. Получают его по следующей схеме:





На физические свойства димедрола оказывает влияние анестезио-
формная диалкиламиноалкильная группа и наличие связанной молекулы
соляной кислоты (табл. 44).

Таблица 44

Свойства димедрола

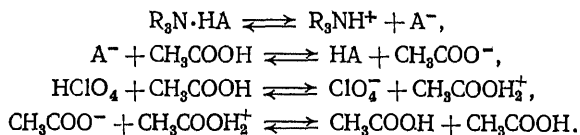
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Dimedrolum — димедрол</p> <p>β-Диметиламиноэтилового бензгидрола гидрохлорид (ГФ X, ст 225)</p> <p style="text-align: right;">эфира</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения Гигроскопичен Температура плавления 166—170 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко — в спирте и хлороформе, очень мало растворим в эфире и бензоле</p>

Подлинность димедрола (как и других азотсодержащих органических соединений) устанавливают по образованию окрашенных продуктов взаимодействия с концентрированной серной кислотой и со смесью концентрированных серной и азотной кислот (1 : 9).

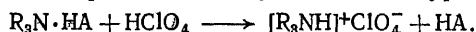
При кипячении препарата с разведенной соляной кислотой происходит процесс гидролиза (обратный синтезу) с образованием бензгидрола. Проверяют температуру плавления образовавшегося бензгидрола, которая после перекристаллизации должна быть 62—67 °С. Препарат должен также давать положительную реакцию на хлор-ион.

Количественное определение препарата, подобно многочисленным другим солям органических оснований, выполняют методом неводного титрования.

Сущность этого метода заключается в том, что соли слабых органических оснований, растворенные в кислых (протогенных) растворителях, например в ледяной уксусной кислоте, приобретают резко выраженные основные свойства Титрантом обычно служит хлорная кислота, растворенная в ледяной уксусной кислоте. Химизм реакций, происходящих при неводном титровании солей слабых органических оснований (R₃N·HA), включающих анион (A⁻), можно в общем виде представить следующим образом.

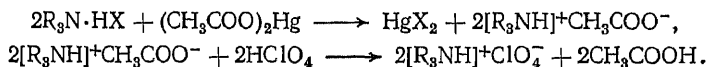


Суммируя обе части равенств, получаем общее уравнение:



Галогеноводороды (гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды) органических оснований нельзя точно оттитровать даже в неводной среде Это связано с тем, что галоген-ионы довольно сильно ионизированы и могут повлиять на переход окраски индикатора (или на изменение по-

тенциала при потенциометрическом титровании). Поэтому галогеноводороды ($R_3N \cdot HX$) титруют в присутствии ацетата окисной ртути, который связывает галоген-ион в малодиссоциированное соединение, не мешающее определению:



В качестве индикаторов для титрования солей слабых органических оснований используют кристаллический фиолетовый, метиловый фиолетовый и др. Димедрол титруют с индикатором кристаллическим фиолетовым.

Хранят димедрол по списку Б в хорошо укушенной таре, предохраняющей от действия света и влаги, так как препарат гигроскопичен и может постепенно гидролизываться.

Применяют димедрол в качестве противогистаминного (противоаллергического) средства. Назначают в виде фармакопейных лекарственных форм: раствора димедрола 1% для инъекций (Solutio Dimedroli 1% pro injectionibus) и таблеток димедрола 0,03 г, 0,05 г или 0,1 г (Tablettae Dimedroli 0,03, 0,05 aut. 0,1).

Высшие дозы внутрь: разовая 0,1 г, суточная 0,25 г; внутримышечно: разовая — 0,05 г, суточная 0,15 г.

Текст-задание

- 16.1. Простые эфиры, или ..., представляют соединения с общей формулой: ... В зависимости от ... различают ... и ... простые эфиры. Индивидуальные названия происходят от ..., например ... Наиболее общепотребителен способ получения эфиров из ... по схеме: ... По физическим свойствам низшие простые эфиры ... вещества. Растворимы в ..., нерастворимы в ..., устойчивы к ... Идентифицируют простые эфиры по реакциям с ... и ..., схемы реакций: ...
- 16.2. В медицине применяют два препарата ... эфира, отличающиеся Впервые ... эфир был получен ..., но затем Промышленный способ синтеза основан на ... Его выполняют в аппаратах ... в ... стадии. Происходят реакции: ... Необходимо строгое соблюдение ... режима, так как ... Практически происходит образование ... продуктов по схеме: ... Эти продукты можно разделить на ... группы: ... При хранении происходит также ..., по схеме: ... Кроме того, в эфире могут быть примеси ... Очистку производят путем ... Особо опасной примесью являются ..., для их разрушения ... Дополнительную очистку ... производят путем ..., затем фасуют в ..., наполняя ...
- 16.3. В ГФ X включены препараты диэтилового эфира: ... (...) и ... (...). Физические свойства препаратов ... Они различаются по ..., т. е. ... Оба препарата представляют ... , растворимы в ..., смешиваются с ... Температура кипения ... и ..., плотность ... и ... При испытаниях препаратов следует строго соблюдать ..., учитывая их ... и ... Подлинность препаратов подтверждают по ...
- 16.4. При испытаниях доброкачественности устанавливают ..., которые образуются ... Примесь кислот определяют по схеме: ..., пахучие вещества ..., посторонние ... органические вещества ..., нелетучие примеси ..., перекисные соединения ... по реакции: ..., примесь альдегидов — реактивом ... по реакции: ... Эфир для наркоза отличается ..., для него проводят ... испытания на ... Суть этих испытаний ... Кроме того, устанавливают примесь ... с помощью ...
- 16.5. Препараты диэтилового эфира относятся к списку ... Хранят эфир медицинский в ..., закупоривают склянки ..., так как ... При хранении следует учитывать, что эфир ... вещество, поэтому необходимо ... Пары эфира способны ..., что может вызвать ... Эфир для наркоза хранят ..., соблюдая ... При изготовлении его фасуют в ... вместимостью ... мл, которые закупоривают ... Прокладка из ... не только предохраняет ..., но и ... в результате химических реакций: ... Эфир для наркоза подвергают контролю каждые ... месяцев в соответствии с ... Применяют эфир медицинский как ..., для ... Иногда назначают ... в качестве ..., высшие дозы ... Эфир для наркоза средство для ..., но с этой целью его применяют ... Препарат винилин (...) или ... по химической структуре: ... Представляет собой ... жидкость, обладает ... действием. Назначают наружно при ..., внутрь по ... при, ...
- 16.6. Арилатифатические соединения характеризуются ... К группе ... эфиров можно отнести препарат ... (...). Получают его из ... и ... по схеме: ... По свойствам димедрол ... порошок ... вкуса, вызывает ... В воде ... растворим, в спирте и хлороформе ... , растворим. Подлинность димедрола по ГФ X

устанавливают .. реакцией с .. или со смесью ... кислот. При кипячении препарата с ... происходит ... по схеме: Обнаруживают также ... ион. Количественное определение подобно .., выполняют методом .., основанным на Схема происходящего при этом процесса: Хранят препарат по списку ... в ... таре, предохраняя от ..., так как Применяют в качестве ... средства, в виде ... и Высшие дозы: разовая ..., суточная

Глава 17. ПРЕПАРАТЫ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

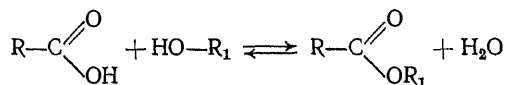
17.1. Сложные эфиры органических кислот — кислородсодержащие соединения, имеющие общую формулу:



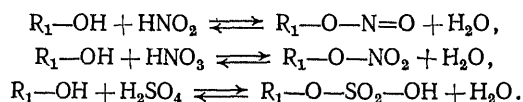
Сложные эфиры их в соответствии с современной номенклатурой называют «эстерами».

Сложные эфиры представляют собой продукты замещения атома водорода в кислотах (органических или неорганических) алкильными или арильными радикалами. Их можно рассматривать также как производные спиртов, у которых атом водорода замещен остатком кислоты.

Наиболее широко используют для получения сложных эфиров реакцию этерификации, основанную на взаимодействии спирта с органическими кислотами:



и неорганическими кислотами:

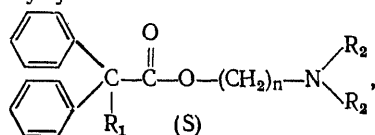


Существуют и другие способы получения сложных эфиров.

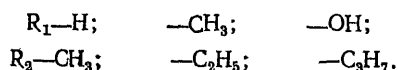
Для анализа сложных эфиров применяют реакцию обратную этерификации, известную под названием реакции омыления, или гидролиза. В данной главе будут рассмотрены препараты сложных эфиров арилаллифатических кислот, азотистой и азотной кислот. Этим, однако, не ограничивается число применяемых в медицине сложных эфиров производных алифатического ряда. Известны препараты сложных эфиров серной кислоты (миелосан), уксусной кислоты (ацетилхолин), карбаминовой кислоты (карбахолин), фосфорной кислоты (кальция глицерофосфат, фосфакол) и др. Большая группа препаратов представляет собой производные сложных эфиров ароматических кислот. Часть из указанных препаратов будет рассмотрена в последующих главах.

ПРЕПАРАТЫ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ

17.2. В медицинской практике нашли широкое применение ряд сложных эфиров диарилаллифатических кислот и диалкиламиноалканолов, имеющих общую формулу:

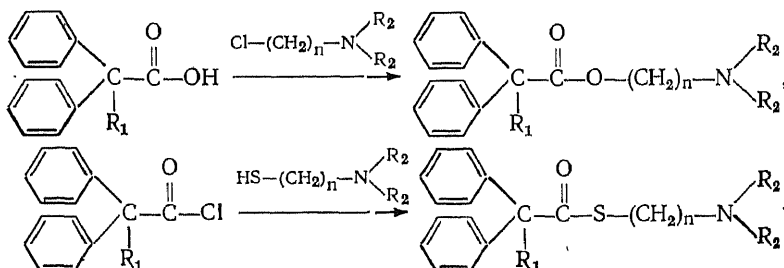


где



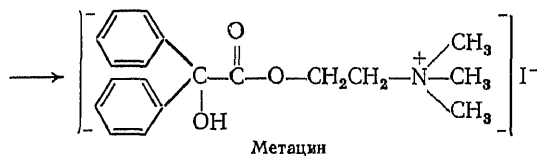
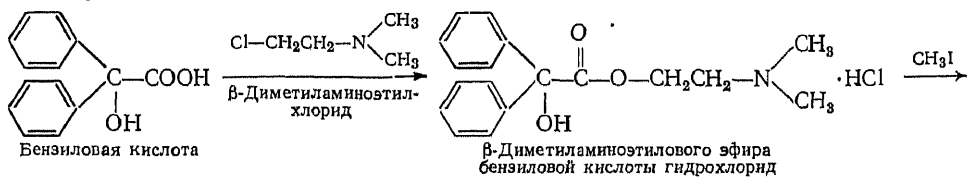
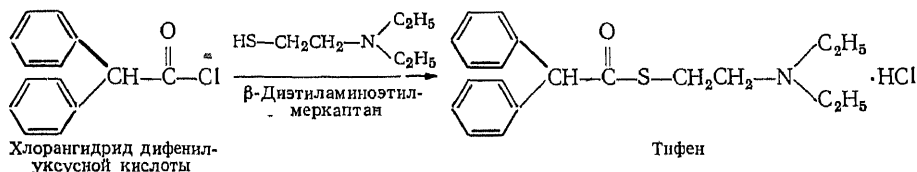
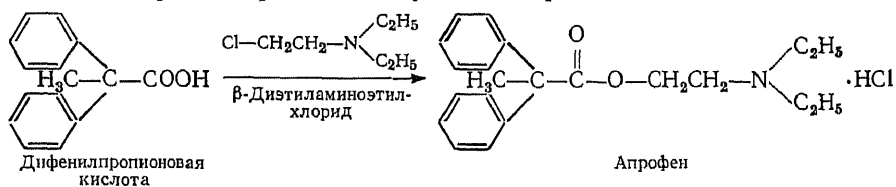
Большинство этих препаратов представляет собой производные дифенилуксусной, дифенилпропионовой, дифенилтиоуксусной, бензиловой кислот.

Получают их путем взаимодействия соответствующих кислот и диалкиламиноалкилхлоридов или хлорангидридов кислот и диалкиламиноалкилмеркаптанов:



Из многих синтезированных в последние годы препаратов производных сложных эфиров арилалифатических кислот в ГФ X включены апрофен, тифен, метацин.

Исходя из указанной общей схемы, синтез фармакопейных препаратов можно рассматривать следующим образом:



По химическому строению апрофен и тифен являются гидрохлоридами азотсодержащих органических оснований, а метацин — йодметилатом. Это обуславливает различие в физических свойствах и в способах испытаний препаратов.

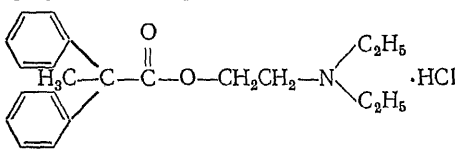
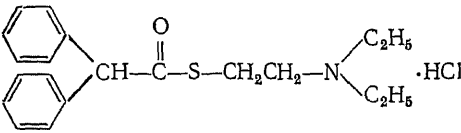
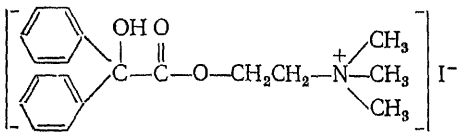
17.3. По физическим свойствам фармакопейные препараты апрофен, тифен и метацин — белые кристаллические вещества, незначительно отличающиеся по окраске или запаху (табл. 45).

Апрофен, тифен и метацин различаются по температуре плавления, растворимости в воде и в органических растворителях.

Общим испытанием на подлинность препаратов этой группы является реакция установления наличия в молекуле третичного азота. Для

Таблица 45

Свойства препаратов сложных эфиров арилатифатических кислот

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Апрофенит — апрофен</p>  <p>β-Диэтиламиноэтилового эфира 1,1 дифенилпропионовой кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст 70) Тифенит — тифен</p>  <p>β-Диэтиламиноэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст 679) Метасипит — метацин</p>  <p>β-Диметиламиноэтилового эфира бензильной кислоты йодметилат (ГФ X, ст 395)</p>	<p>Белый кристаллический порошок Температура плавления 161—165 °С</p> <p>Белый кристаллический порошок с характерным запахом Температура плавления 124—130 °С</p> <p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок Температура плавления 193—195 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, спирте, хлороформе, трудно растворим в ацетоне, очень мало — в эфире</p> <p>Растворим в воде, легко растворим в спирте, трудно — в ацетоне, очень мало — в эфире</p> <p>Трудно растворим в воде, мало растворим в бензоле, ацетоне, спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире</p>

этого разрушают препараты кипячением с раствором бихромата калия в серной кислоте, а в парах помещают фильтровальную бумагу, смоченную раствором нитропруссиды натрия и пиперидина. Выделяющийся диалкиламин образует с реактивом синее окрашивание (апрофен, метацин, тифен)

Подлинность препаратов можно установить также цветной реакцией с концентрированной серной кислотой. Окрашенные продукты реакции имеют различную окраску зеленовато-желтую (апрофен), шурпурно-красную (метацин).

Для отличия тифена от апрофена и метацина ГФ X рекомендует реакцию окисления серы, содержащейся в молекуле, до сульфат-иона и обнаружения последнего с помощью иона бария Тифен образует характерный кристаллический осадок с раствором хлорида окисного железа.

Апрофен и тифен, являясь гидрохлоридами, дают положительную реакцию на ион хлора, а метацин (йодметилат) — на ион йода.

Препараты идентифицируют также реакцией омыления, в результате которой образуются исходные продукты синтеза натриевые соли кислот и аминокислоты или меркаптаны. Кислоты извлекают эфиром (после подкисления) и устанавливают их температуру плавления.

Этот прием используют и для количественного определения апрофена и тифена (выделившиеся кислоты затем титруют в спиртовом растворе). Количественное определение выполняют и аргентометрическим методом (с. 21 и 96) по иону хлора (апрофен, тифен) или йода (ме-

тацин). ГФ X рекомендует обратное аргентометрическое титрование по иону йода для количественной оценки метацина. Количественное определение апрофена и тифена по ГФ X выполняют методом неводного титрования подобно другим гидрохлоридам слабых солей органических оснований (с. 130).

17.4. Хранят препараты в хорошо укушенной таре, предохраняющей от действия света, апрофен и тифен — по списку Б, а метацин — по списку А. При несоблюдении условий хранения препараты постепенно гидролизуются.

Препараты сложных эфиров арилалифатических кислот обладают холинолитическим, спазмолитическим и слабо выраженным местноанестезирующим действием. Синтез этой группы препаратов был осуществлен в результате изучения связи между химическим строением и спазмолитическим действием папаверина (с. 368).

Назначают препараты при спастических состояниях органов брюшной полости и заболеваниях, вызванных спазмами кровеносных сосудов (стенокардия, эндартерииты и др.).

Апрофен и тифен проявляют холинолитическое и спазмолитическое действие, у метацина более выражено спазмолитическое действие.

Дозы и пути введения препаратов зависят от химического строения, которое обуславливает их фармакологическую активность. Высшие дозы тифена (внутрь): разовая 0,1 г, суточная 0,3 г, апрофена (внутрь): разовая 0,03 г, суточная 0,1 г; (внутримышечно): разовая 0,02 г, суточная 0,06 г, метацина (внутрь): разовая 0,005 г, суточная 0,015 г; (внутримышечно и внутривенно): разовая 0,002 г, суточная 0,006 г. Применяют в виде таблеток и растворов для инъекций. Таблетки тифена по 0,02 или по 0,03 г, апрофена по 0,025 г, метацина по 0,002 г и растворы для инъекций апрофена 1%, метацина 0,1% включены в ГФ X.

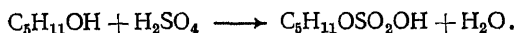
Аналогичным образом получают, анализируют и применяют в медицинской практике ряд других лекарственных препаратов, производных сложных эфиров арилалифатических кислот: спазмолитин, арпенал, амизил, метамизил, дпрофен, сходные по химическому строению с фармакопейными препаратами этого ряда.

ПРЕПАРАТЫ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ АЗОТИСТОЙ КИСЛОТЫ

17.5. Общая формула этой группы препаратов: R—O—N=O.

В ГФ X включен препарат амилнитрит, представляющий сложный эфир изоамилового спирта и азотистой кислоты.

Источником получения амилнитрита служит технический изоамиловый спирт, состоящий из 3-метил-н-бутанола с небольшим содержанием примесей других изомеров н-бутанола. В основе синтеза использована реакция этерификации. Вначале под действием концентрированной серной кислоты образуется изоамиловый эфир серной кислоты:



Затем при взаимодействии с нитритом натрия получают амилнитрит:



Амилнитрит промывают водой, сушат прокаленным хлоридом кальция и отгоняют при 95—100 °С.

По физическим свойствам амилнитрит сходен с препаратами диэтилового эфира (табл. 46 и 43).

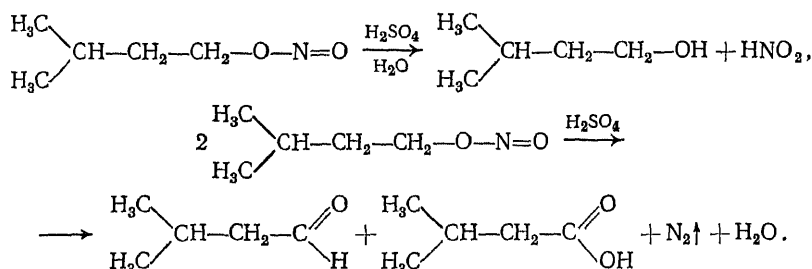
17.6. Подлинность препарата устанавливают по образованию азота и изовалерианово-изоамилового эфира после добавления воды и концентрированной серной кислоты. Под действием последней происходит

Таблица 46

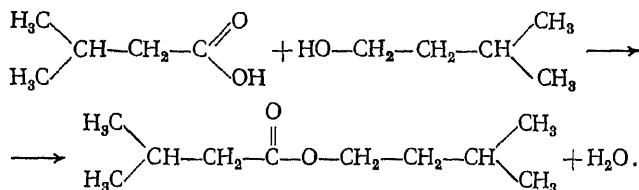
Свойства амилнитрита

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Amylii nitris — амилнитрит $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ Изоамиловый эфир азотистой кислоты (ГФ X, ст. 54)	Прозрачная, желтоватая летучая, легко подвижная жидкость фруктового запаха. Легко воспламеняется. Плотность 0,869—0,879	Очень мало растворим в воде, смешивается во всех отношениях со спиртом, эфиром, хлороформом и бензолом

как гидролиз амилнитрита, так и его разложение до изовалерианового альдегида, изовалериановой кислоты и азота:

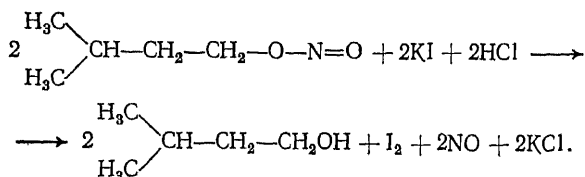


Изовалериановая кислота вступает в реакцию этерификации с изоамиловым спиртом, образуя изовалерианово-изоамиловый эфир:



При выполнении реакции наблюдаются вспенивание жидкости, выделение газа (азота) и появление запаха (изовалерианово-изоамилового эфира).

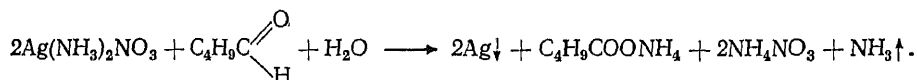
Наличие остатка азотистой кислоты в молекуле амилнитрита обуславливает его как восстановительные, так и окислительные свойства. Окислительные свойства используют для подтверждения наличия в амилнитрите остатка азотистой кислоты. Его открывают путем окисления йодида калия в кислой среде:



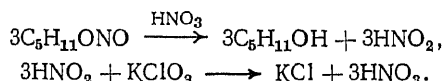
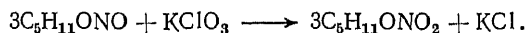
Образующийся йод окрашивает слой хлороформа в фиолетовый цвет.

Доброкачественность устанавливают по отсутствию в препарате примесей воды, кислоты и изовалерианового альдегида. Последний может образоваться при длительном хранении в результате окисления препарата, выделяющейся при его разложении азотистой кислотой (химизм

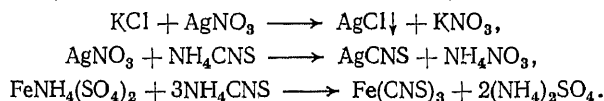
см. выше). Примесь альдегида устанавливают по реакции с аммиачным раствором нитрата серебра:



17.7. Количественное определение основано на использовании восстановительных свойств амилнитрита. Его выполняют косвенным аргентометрическим методом. Сущность методики заключается в том, что вначале хлоратом калия окисляют амилнитрит до амилнитрата. Одновременно окисляется и азотистая кислота, выделившаяся при частичном гидролизе амилнитрита (в кислой среде):



Процесс окисления продолжается 30 мин с образованием эквивалентного количества хлорида калия, который определяют обратным аргентометрическим методом. Для этого добавляют титрованный раствор нитрата серебра, избыток которого оттитровывают роданидом аммония (индикатор железо-аммониевые квасцы):



Хранят амилнитрит по списку Б в ампулах темного стекла по 0,5 мл в темном прохладном месте. При хранении следует учитывать, что препарат огнеопасен и сравнительно легко разлагается.

Применяют в качестве спазмолитического (коронарорасширяющего) средства и как антидот при отравлении метгемоглобинообразующими веществами (цианидами).

Назначают для вдыхания с кусочка марли или ваты, в котором предварительно раздавливают ампулу, содержащая однократную дозу. Высшая разовая доза (для вдыхания) 6 капель (0,1 мл), суточная — 30 капель (0,5 мл).

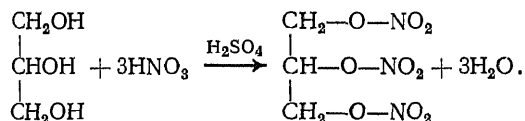
ПРЕПАРАТЫ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ АЗОТНОЙ КИСЛОТЫ

17.8. Общая формула этой группы препаратов: $\text{R}-(\text{O}-\text{NO}_2)_n$.

В ГФ X включены препараты и лекарственные формы трех сложных эфиров азотной кислоты: нитроглицерина, нитрола и эринита. Все они являются сложными эфирами многоосновных спиртов, поэтому имеют в молекулах по три или четыре сложноэфирные группы.

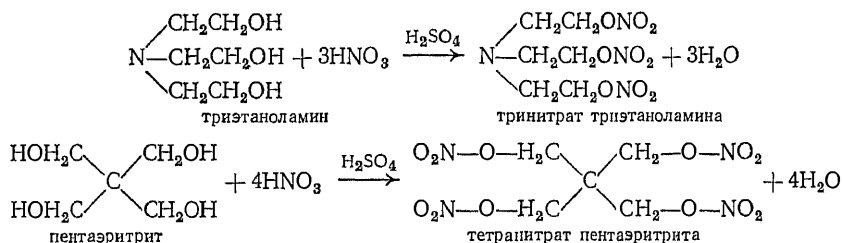
Получают препараты сложных эфиров азотной кислоты с помощью реакции этерификации. Исходными продуктами синтеза служат соответствующие спирты, азотная кислота и концентрированная серная кислота (водоотнимающее средство).

Нитроглицерин синтезируют при температуре -15°C путем пропускания (тонкой струей) безводного глицерина через смесь концентрированных серной и азотной кислот:



Полученный препарат промывают водой, раствором гидрокарбоната натрия, вновь водой и сушат безводным сульфатом натрия.

Аналогичным путем получают нитранол и эринит, используя в качестве исходных продуктов триэтанолламин и пентаэритрит



Тринитрат триэтанолламина извлекают эфиром и нейтрализуют фосфорной кислотой до образования осадка нитранола

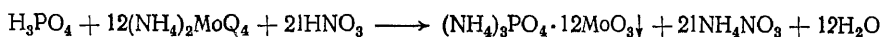
По физическим свойствам препараты отличаются друг от друга. Нитроглицерин представляет собой маслянистую жидкость, нитранол и эринит — кристаллические вещества. Различаются препараты и по растворимости. Все они хорошо растворимы в спирте, а в воде трудно растворимы или практически нерастворимы (табл. 47)

Таблица 47

Свойства препаратов сложных эфиров азотной кислоты

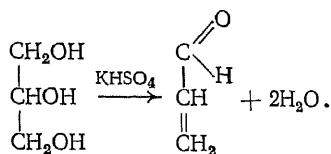
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Nitroglycerinum — нитроглицерин $ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array} $ Тринитрат глицерина	Бесцветное или бледно желтое масло. Плотность не более 0,829	Мало растворим в воде, хорошо — в спирте, смешивается с эфиром и хлороформом
Nitranolum — нитранол $ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-\text{NO}_2 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}-\text{NO}_2 \end{array} $ Тринитрата триэтанолламина дифосфат (ГФ X, ст. 454)	Белый мелкокристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом. Температура плавления 106—110 °С	Трудно растворим в воде, легко — в разведенных минеральных кислотах и спирте. Практически нерастворим в хлороформе и эфире
Erynitum — эринит $ \begin{array}{c} \text{O}_2\text{NOH}_2\text{C} \quad \text{CH}_2\text{ONO}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{O}_2\text{NOH}_2\text{C} \quad \text{CH}_2\text{ONO}_2 \end{array} $ Тетранитрат пентаэритрита	Белый кристаллический порошок. Температура плавления 140—141 °С	Нерастворим в воде, растворим в спирте, эфире и ацетоне

179. Подлинность препаратов устанавливают путем обнаружения образующихся при гидролизе нитратов. Используют в качестве реактива раствор дифениламина, наблюдая образование синего окрашивания (с. 26). У нитранола открывают также фосфат-ион, используя в качестве реактива молибдат аммония (образуется желтый кристаллический осадок)

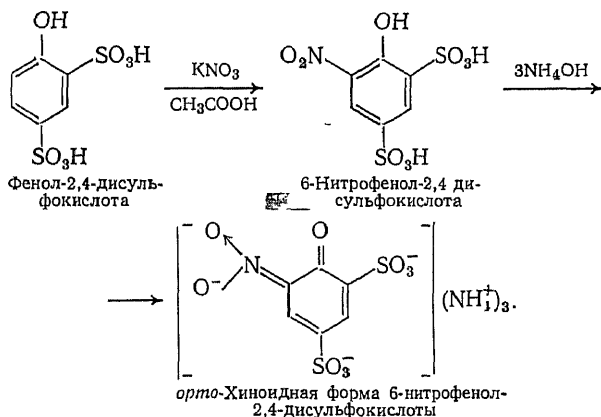


Спиртовую часть молекулы идентифицируют только у нитроглицерина. После омыления препарата раствором едкого натра нагревают

смесь выделившегося глицерина с бисульфатом калия. Выделяется акролеин, обладающий характерным острым запахом:



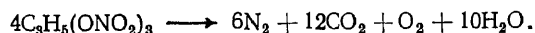
17.10. Количественное содержание нитроглицерина можно установить с помощью реакции омыления или по содержанию азота в молекуле. Для определения нитроглицерина в лекарственных формах ГФ X рекомендует спектрофотометрический метод. Методика основана на измерении светопоглощения (при длине волны 410 нм) продукта взаимодействия нитроглицерина с фенол-2,4-дисульфокислотой. Концентрацию препарата устанавливают с помощью калибровочного графика, построенного по продукту взаимодействия реактива с химически чистым нитратом калия. Нитраты, взаимодействуя с фенол-2,4-дисульфокислотой, дают в аммиачной среде окрашенные в желтый цвет продукты. Окраска обусловлена образованием орто-хиноидной формы 6-нитрофенол-2,4-дисульфокислоты:



Количественное содержание нитранола устанавливают методом неводного титрования, используя основные свойства раствора препарата в безводной уксусной кислоте.

Эринит в лекарственных формах (по ГФ X) определяют весовым методом в сочетании с методом нейтрализации. Вначале извлекают ацетоном эринит и стеариновую кислоту и устанавливают массу суммы этих веществ. Затем оттитровывают стеариновую кислоту и по разности вычисляют содержание эринита.

17.11. Хранят препараты сложных эфиров азотной кислоты по списку Б в хорошо закупоренной таре и в прохладном, защищенном от света месте. Препараты нитроглицерина следует хранить вдали от огня. При получении, хранении нитроглицерина (и работе с ним) следует соблюдать большую осторожность, так как от удара или нагревания до 180 °С он взрывается вследствие образования большого количества газов:



При пролипании нитроглицерин нужно тотчас нейтрализовать едкой щелочью, происходит реакция омыления:



Эринит также является взрывчатым веществом.

Соприкосновение нитроглицерина или его растворов (даже в малых количествах) с кожей и слизистой может вызвать сильные головные боли, поэтому при работе с растворами нитроглицерина следует соблюдать осторожность, учитывая и его токсичность.

Применяют в медицинской практике препараты сложных эфиров азотной кислоты в качестве спазмолитических (коронарорасширяющих) средств.

В ГФ X включены две статьи на лекарственные формы нитроглицерина: Solutio Nitroglycerini 1% — раствор нитроглицерина 1% (ГФ X ст. 625) и Tabulettae Nitroglycerini 0,0005 — таблетки нитроглицерина 0,0005 г (ГФ X, ст. 656). Обе лекарственные формы назначают для подъязычного применения. Высшие дозы раствора: разовая 4 капли, суточная 16 капель, таблеток — разовая 1½; суточная 6 таблеток. Высшие дозы нитранола: разовая 0,01 г, суточная 0,02 г.

Фармакопейной лекарственной формой являются таблетки эринита по 0,01 г или 0,02 г — Tabulettae Eryniti 0,01 aut 0,02 (ГФ X, ст. 655).

Текст-задание

- 17.1. Сложные эфиры, или ... — соединения с общей формулой: ... Они представляют собой продукты замещения ... радикалами ... Их можно рассматривать также как продукты ... Для получения эстеров используют реакцию ..., схема которой (в зависимости от ...): ... Для анализа эстеров используют реакцию ..., схема которой: ...
- 17.2. Препараты сложных эфиров арилалифатических кислот — это производные ... кислот и ... с общей формулой: ... Большинство из них — производные ... кислот. Получают препараты из ... или ... по схемам: ... В ГФ X включены ... (...), ... (...), ... (...). Синтез препаратов осуществляют по схемам: ... По химическому строению апрофен и тифен ..., а метацин ... Это обуславливает ...
- 17.3. По физическим свойствам апрофен, тифен и метацин — ... Их можно различить по ... Общим испытанием на подлинность является реакция ..., которая основана на ... При действии ... серной кислотой апрофен и метацин образуют ... Содержащийся в молекуле тифена атом ... можно обнаружить путем ... Тифен образует также ... с ... Апрофен и тифен, являясь ... , дают ... реакцию на ион ..., а метацин — на ион ... Реакция омыления приводит к образованию ..., по схеме: ... Полученные ... можно идентифицировать по ... Этот процесс используют и для ..., по реакции: ... Количественное определение можно выполнить ... методом по иону ... (для ... и ...) и по иону ... (для ...). Химизм этого определения: ... По ГФ X апрофен и тифен определяют методом ..., с помощью реакций: ...
- 17.4. Хранят препараты ... и ... по списку ..., а ... по списку ... в ... таре. Препараты сложных эфиров арилалифатических кислот обладают ... действием. Они были синтезированы в результате изучения ... Назначают препараты при ... Апрофен и тифен проявляют ... и ... действие, метацин ... действие. Дозы и пути введения зависят от ..., которое обуславливает ... Высшие дозы тифена ..., апрофена ..., метацина ... Апрофен и метацин назначают не только перорально, но и для ..., а метацин ... Применяют препараты в виде ... В ГФ X включены лекарственные формы: ... Известен ряд других производных сложных эфиров арилалифатических кислот: ...
- 17.5. Общая формула препаратов сложных эфиров азотистой кислоты: ... В ГФ X включен препарат амилнитрит (...) — сложный эфир ... Его формула: ..., рациональное название ... Источником получения служит ..., содержащий ... Синтез основан на реакции ... и происходит по схеме: ... Очистку производят путем ... По физическим свойствам амилнитрит сходен с ... и представляет ..., плотность ..., в воде ... растворим, смешивается с ...
- 17.6. Подлинность амилнитрита устанавливают по образованию ... эфира после действия ... Процесс происходит в ... стадий по схеме: ... В результате наблюдается ..., что обусловлено ... Наличие остатка ... кислоты в препарате подтверждают реакцией: ... Она происходит с выделением ..., который ... Доброта качества устанавливают по отсутствию примесей ... Изовалериановый альдегид, образующийся при ... по реакции: ..., обнаруживают с помощью ... по схеме: ...
- 17.7. Количественное определение амилнитрита выполняют ... методом. Методика основана на предварительном ... препарата и ... с помощью реакций: ... Этот процесс длится ... с образованием ..., который определяют ... методом с помощью реакций: ... (индикатор ...). Хранят амилнитрит по списку ... в ... учитывая ... и ... Применяют в качестве ... средства и как ... Назначают в виде ... для ... Высшая доза разовая ..., суточная ... (для ...).

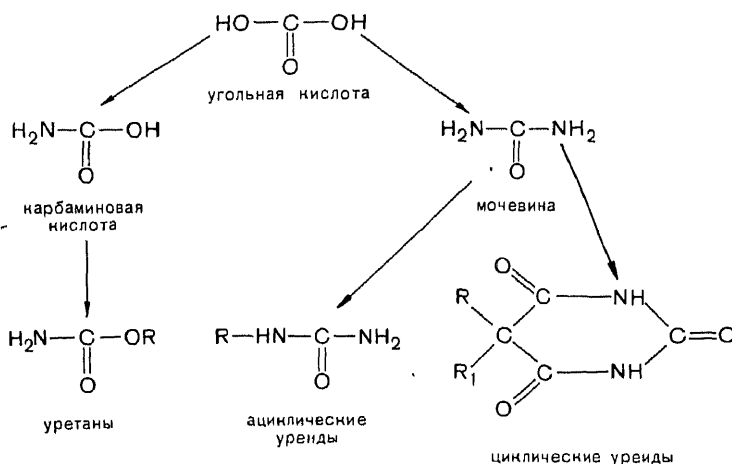
- 17.8. Общая формула препаратов сложных эфиров азотной кислоты: ... Из них в ГФ X включены ... (...), ... (...), ... (...). Они являются производными ... спиртов, поэтому ... Способы получения препаратов основаны на ..., исходные продукты ... Схемы синтеза: нитроглицерина ..., нитранола ..., эринита ... Препараты имеют рациональные химические названия: ... По физическим свойствам препараты ..., растворимы в ..., в воде ... Отличить друг от друга можно по ...
- 17.9. Подлинность устанавливают по наличию ... реакцией: ..., образуется ... У нитранола обнаруживают ... ион по реакции: ... Спиртовую часть молекулы открывают у ... путем ... и ... Происходят реакции: ... и ощущается ...
- 17.10. Количественно нитроглицерин определяют ... или по ... В лекарственных формах (по ГФ X) нитроглицерин определяют ... методом после взаимодействия с ... кислотой по реакции: ... Нитранол по ГФ X определяют методом ..., а эринит в лекарственных формах сочетанием ... и ... методов.
- 17.11. Хранят нитранол, лекарственные формы нитроглицерина и эринита по списку ... в ... и ... месте. Лекарственные формы нитроглицерина следует хранить ..., соблюдая ..., так как под действием ... он ... по реакции: ... При проливании нитроглицерина нужно ..., происходит реакция: ... Соприкосновение растворов нитроглицерина с ... может вызвать ..., поэтому ... Применяют препараты сложных эфиров азотной кислоты в качестве ... средств. В ГФ X включены лекарственные формы нитроглицерина: ... (...) и ... (...). Их применяют ... Высшие дозы нитроглицерина ... Высшие дозы нитранола ... Эринит включен в ГФ X в виде ... (...) по ...

Глава 18. АМИДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

18.1. Угольная кислота образует два типа амидов: карбаминую кислоту (неполный амид) и мочевины (полный амид). Сложные эфиры карбаминовой кислоты называют уретанами. Мочевина образует два типа соединений с кислотами: ациклические уреиды (карбамиды) и циклические уреиды (производные барбитуровой кислоты). Химическая структура указанных соединений может быть представлена в виде схемы:

Схема химической структуры амидированных производных угольной кислоты

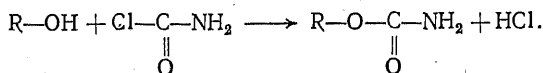


Амидированные производные угольной кислоты (уретаны, ациклические и циклические уреиды) характеризуются общими фармакотерапевтическими свойствами. Они обладают успокаивающим и снотворным действием.

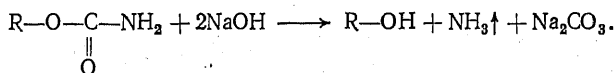
Циклические уреиды обычно рассматривают как производные гетероцикла пириимидина, поэтому препараты данной группы описаны в разделе «Гетероциклические соединения». В данной главе будут рассмотрены препараты производные уретанов и ациклических уреидов.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ УРЕТАНОВ

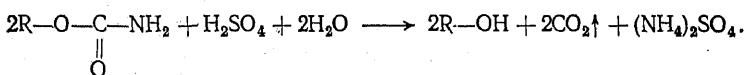
18.2. Одним из способов получения уретанов является реакция взаимодействия спиртов с карбомилхлоридом:



Под действием едких щелочей уретаны разлагаются с образованием спиртов, аммиака и карбонатов:



При нагревании уретанов с разведенными кислотами образуются спирты, соли аммония и углекислый газ:

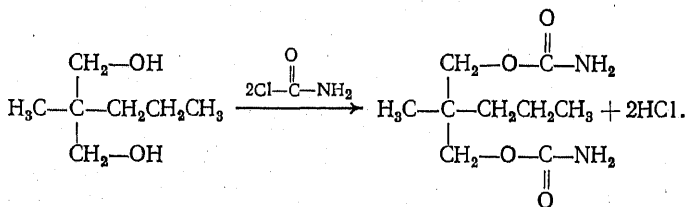


Эти реакции используют для установления подлинности препаратов уретанов. Количественно определяют по наличию азота, подобно другим азотсодержащим соединениям (см. 117).

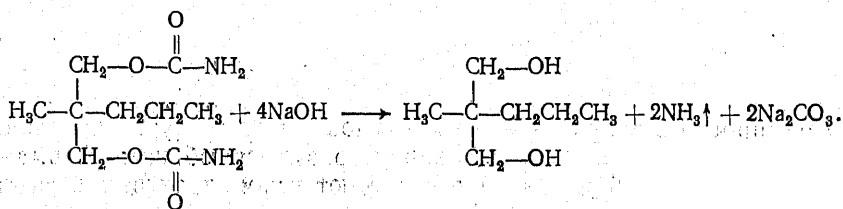
В медицинской практике применялся препарат уретан (этиловый эфир карбаминовой кислоты) в качестве успокаивающего и снотворного средства. Однако в последние годы он утратил свое значение ввиду создания новых более эффективных препаратов производных уретана.

18.3. В ГФ X включен препарат мепротан, представляющий собой диуретан (табл. 48).

Получают мепротан общим способом получения уретанов путем сочетания 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3 с карбомилхлоридом:



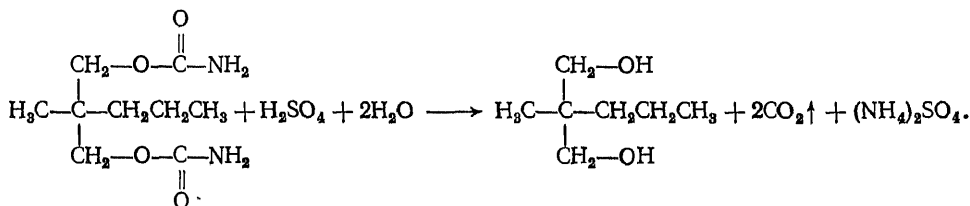
Подлинность препарата устанавливают с помощью общих реакций на уретаны. При кипячении препарата с раствором едкого натра выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху или по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги в синий цвет:



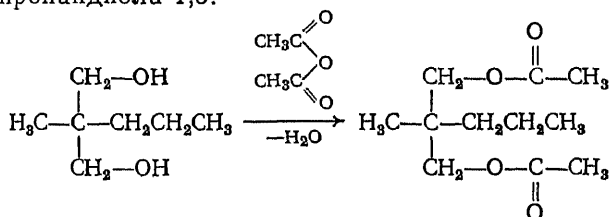
Свойства мепротана

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Мепротанум — мепротан</p> $ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{—O—C—NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C—C—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—O—C—NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $ <p>Дикарбаминовый эфир 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3 (ГФ X, ст. 388)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом. Температура плавления 103—107 °С</p>	<p>Мало растворим в воде и эфире, легко растворим в спирте и ацетоне</p>

При нагревании смеси препарата с разведенной серной кислотой выделяется углекислый газ, который при пропускании через известковую воду вызывает ее помутнение:



Для обнаружения спиртовой части молекулы ГФ X рекомендует испытание, основанное на гидролизе препарата в кислой среде и образовании (под действием уксусного ангидрида) диуксусного эфира 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3:



Отфильтрованный и промытый водой осадок эфира должен иметь температуру плавления 123—125 °С.

Количественное содержание мепротана устанавливают общим методом, основанным на определении количества азота в молекуле (с. 117).

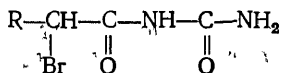
Хранят препарат по списку Б в хорошо укуповенной таре, чтобы не допустить гидролиза.

Применяют мепротан в качестве успокаивающего (транквилизирующего) средства для лечения нервно-психических заболеваний.

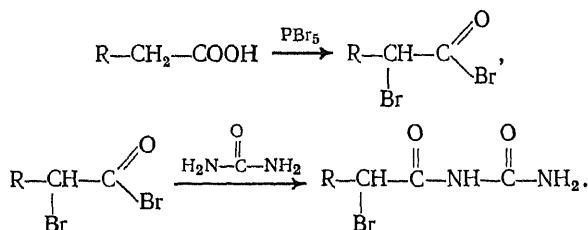
Высшие дозы: разовая 0,8 г, суточная 3 г (внутрь).

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ АЦИКЛИЧЕСКИХ УРЕИДОВ

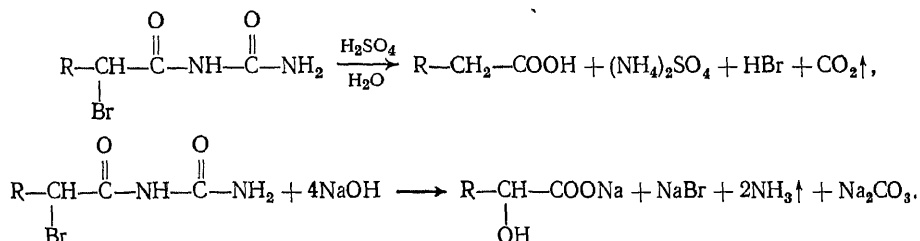
18.4. В медицине применяют α-бромпроизводные ациклических уреидов с общей формулой:



Общая схема их синтеза заключается в получении бромангирида α -бромпроизводного алифатической кислоты и последующего сочетания этого продукта с мочевиной:



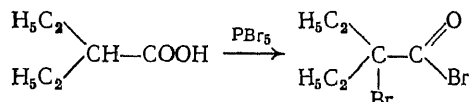
Для обнаружения и количественного определения органически связанного брома препараты предварительно разрушают кислотой или щелочью, переводя бром в ионогенное состояние, по схеме:



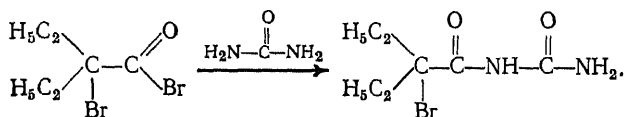
Ионы брома затем обнаруживают путем окисления до свободного брома, а количественно определяют аргентометрическим методом.

18.5. В ГФ X включено два препарата, представляющих собой производные ациклических уреидов: карбромал и бромизовал.

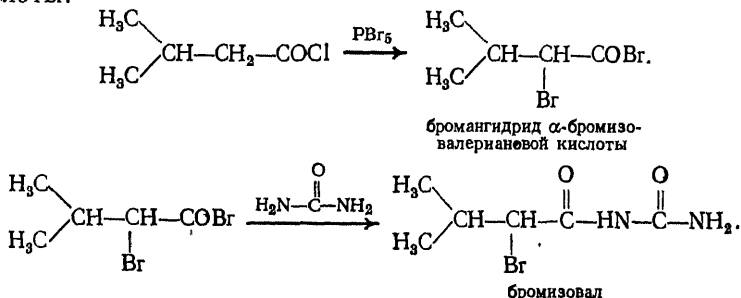
В качестве исходного продукта для синтеза карбромала используют диэтилуксусную кислоту, которую по методу Н. Д. Зелинского бромруют пятибромистым фосфором:



Образовавшийся бромангидрид α -бромдиэтилуксусной кислоты сочетают с мочевиной и получают карбромал:



Аналогично получают бромизовал из хлорангирида изовалериановой кислоты:



Сходство препаратов по химической структуре обуславливает практически полную идентичность их физических свойств. Они представля-

ют собой белые кристаллические вещества со слабым запахом, очень мало растворимые в воде, растворимые в спирте. Отличить их друг от друга можно только по температуре плавления (табл. 49).

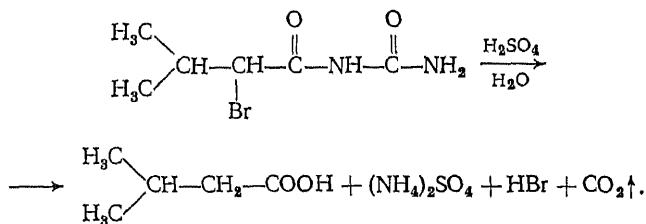
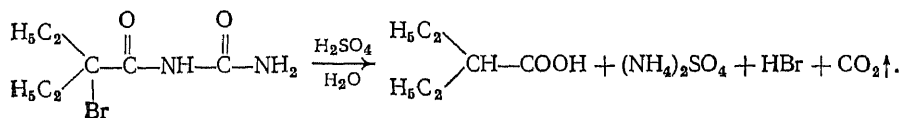
Таблица 49

Свойства препаратов ациклических уреидов

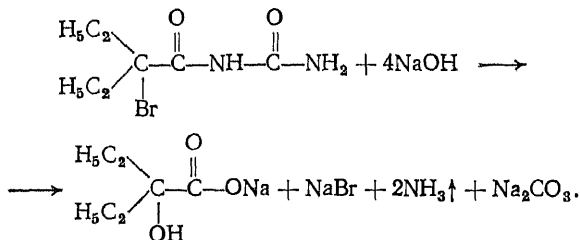
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Carbromalum — карбромал $\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{C} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \\ \text{H}_5\text{C}_2 \quad \text{Br} \end{array}$	Белый кристаллический порошок с очень слабым запахом. Температура плавления 116—119 °С	Очень мало растворим в воде, мало — в горячей воде, растворим в спирте
Bromisovalum — бромизовал $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{CH} - \text{CH} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{Br} \end{array}$	Белый кристаллический порошок со слабым запахом, горьковатого вкуса. Температура плавления 145—150 °С	Очень мало растворим в воде, растворим в спирте
N-(α-Бромизовалерианил) — мочевины (ГФ X, ст. 112)		

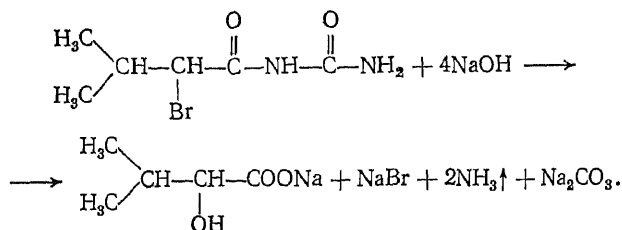
18.6. Подлинность по ГФ X устанавливают путем разрушения препаратов действием концентрированной серной кислоты или растворов едких щелочей.

При нагревании препаратов с концентрированной серной кислотой выделяются соответственно диэтилуксусная и изовалериановая кислоты, которые идентифицируют по характерному резкому запаху:



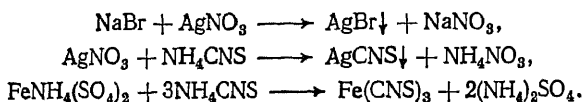
При кипячении препаратов с раствором едкого натра выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху:





Образовавшийся при расщеплении молекулы ион брома обнаруживают путем окисления хлорамином до свободного брома, который окрашивает слой хлороформа в желто-бурый цвет. (с. 21).

18.7. Реакцию разрушения препаратов едкой щелочью и перевода брома в ионогенное состояние используют для количественного определения. Образовавшееся эквивалентное количество бромида устанавливают путем обратного аргентометрического титрования (индикатор железоаммониевые квасцы):



Хранят препараты по списку Б в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, чтобы не допустить разложения от действия света и кислорода воздуха.

Применяют в качестве средств, обладающих успокаивающим и умеренно снотворным действием. Назначают при заболеваниях нервной системы по 0,2—0,3 г 1—2—3 раза в день и как снотворное по 0,5 г за час до сна. Высшие дозы препаратов: разовая 1 г; суточная 2 г.

Текст-задание

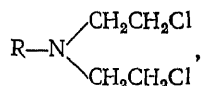
- 18.1. Угольная кислота образует амиды ... Сложные эфиры угольной кислоты называют ... Мочевина с ... образует: ... уреиды (...) и ... уреиды (производные ...). Химическая структура указанных соединений: ... Они обладают ... и ... действием.
- 18.2. Уретаны получают взаимодействием ... и ... по реакции: ... Под действием ... щелочей они ..., образуя ... по схеме: ... При нагревании уретанов с ... кислотами образуется ... по схеме: ... Эти реакции используют для ... Количественно препараты определяют по ...
- 18.3. В ГФ X включен препарат ... (...), который получают из ... и ... по реакции: ... Его рациональное название ... Препарат представляет собой ..., мало растворим в ..., легко растворим в ... Подлинность устанавливают с помощью ... С раствором едкого натра в результате реакции: ... выделяется ... Его обнаруживают ... При действии на препарат ... кислотой происходит реакция: ... и выделяется ... Последний обнаруживают по ..., в результате реакции: ... Спиртовую часть молекулы идентифицируют путем ... по схеме: ... Образующийся ... должен иметь ... Количественно мерпротан определяют по ... Хранят препарат по списку ..., в ... таре, чтобы ... Применяют в качестве ... средства для лечения ... Высшие дозы: ...
- 18.4. Ациклические уреиды представляют собой ... Их получают взаимодействием ... по схеме: ... В медицине применяют ... с общей формулой: ... Синтез основан на ... в результате реакций: ... Для обнаружения и определения ... бромида препараты предварительно ... по схеме: ... Затем ионы брома обнаруживают путем ..., а определяют ... методом.
- 18.5. В ГФ X включены препараты ... уреидов: ... (...) и ... (...). Карбромал синтезируют из ... по схеме: ... бромизовал — из ... по схеме: ... Ввиду сходства ... физические свойства препаратов ... Они представляют собой ... вещества, очень мало растворимые в ..., растворимые в ... Различают их по ...
- 18.6. Подлинность препаратов устанавливают путем ... При нагревании с ... кислотой происходит реакция: ... Выделяющиеся ... обнаруживают по ... При кипячении с раствором едкого натра происходит реакция: ... Выделившийся ... открывают по ... Образовавшийся ион брома обнаруживают по реакции: ..., при этом наблюдают ...

18.7. Для количественного определения препараты вначале ..., затем бромиды титруют ... (индикатор ...). Происходят реакции: ... Хранят карбромал и бромизовал по списку ... в ... банках, чтобы не допустить ... Применяют в качестве ... и ... средств. Назначают по ... г при ... и по ... г при ... Высшие дозы ...

Глава 19. ПРОИЗВОДНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ БИС-(β-ХЛОРЕТИЛ)-АМИНА

19.1. Общая формула препаратов этой группы:



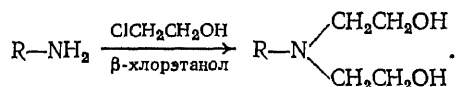
где R — может быть алифатическим, ароматическим, гетероциклическим радикалом.

Группа соединений производных бис-(β-хлорэтил)-амина обладает способностью тормозить размножение клеток. Механизм действия заключается в том, что они легко алкилируют нуклеиновые кислоты, белки, ферменты и в результате этого блокируют митотическое деление клеток. Высокую чувствительность к действию этих веществ проявляют ядра клеток опухолевой и лимфоидной ткани. Производные бис-(β-хлорэтил)-амина легко взаимодействуют также с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворной ткани, что приводит к угнетению процесса кроветворения.

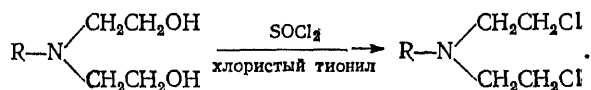
В поисках препаратов, которые сохраняли бы способность к угнетению функции опухолевых клеток, но проявляли меньшую токсичность, ученые синтезировали огромное количество различных соединений. В качестве «носителей» бис-(β-хлорэтил)-амина были использованы производные алифатического, ароматического и гетероциклического ряда.

19.2. В ГФ X включены четыре препарата этой группы (табл. 50). Бис-(β-хлорэтил)-амин в молекулах фармакопейных препаратов присоединен к алифатическим (новэмбихин, циклофосфан) или арилалифатическим (сарколизин, хлорбутин) соединениям. Поскольку фармакологическое действие этих препаратов обусловлено наличием группы бис-(β-хлорэтил)-амина, способы их получения и испытаний имеют много общего.

В качестве исходного продукта для синтеза берут аминопроизводное (алифатического, ароматического или гетероциклического ряда) и с помощью β-хлорэтанола или этиленоксида вводят оксиэтильную группу:

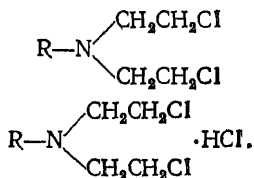


Замещение оксигрупп хлором осуществляют с помощью хлористого тионила:



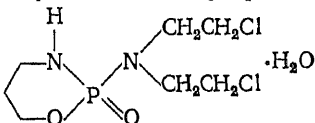
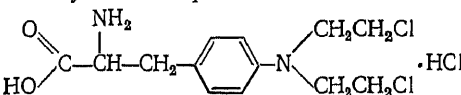
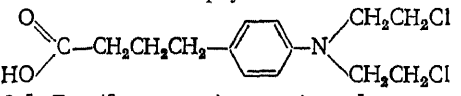
Такова общая схема синтеза препаратов этой группы.

Наличие атома азота придает основной характер производным бис-(β-хлорэтил)-амина. В медицинской практике применяют либо основания, либо гидрохлориды:



Т а б л и ц а 50

Свойства препаратов — производных бис-(β-хлорэтил)-амина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Novembichinum — новэмбихин</p> $\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N} \begin{array}{l} / \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \backslash \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array} \cdot \text{HCl} \end{array}$	Белый порошок Температура плавления 69—71 °С	Растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире
<p>2-Хлорпропил-бис-(β-хлорэтил)-амина гидрoхлорид (ГФ X, ст 462)</p> <p>Cyclophosphanum — циклофосфан</p> 	Белый кристаллический порошок, без запаха. Температура плавления 47—51 °С	Растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире, ацетоне
<p>N-Бис-(β-хлорэтил)-N','-O-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты (ГФ X, ст 196)</p> <p>Sarcosylinum — сарколизин</p> 	Белый или слегка желтоватый порошок	Легко растворим в воде при нагревании, трудно — в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе Растворим в разведенных кислотах и щелочах
<p>d, 1-α-Амино-β-[п-бис-(β-хлорэтил)-аминофенил]-пропионовой кислоты гидрохлорид (ГФ X ст 596)</p> <p>Chlorbutinum — хлорбутин</p> 	Белый или со слабым розовым или кремовым оттенком кристаллический порошок Температура плавления 64—67 °С	Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, эфире и хлороформе

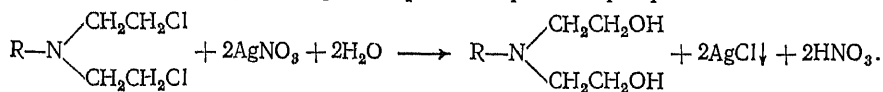
Физические свойства препаратов имеют некоторое сходство. Они представляют собой белые кристаллические вещества, растворимы в воде (за исключением хлорбутина), растворимы в спирте, трудно растворимы или нерастворимы в эфире. Отличие в растворимости близких по химической структуре хлорбутина и сарколизина обусловлено тем, что сарколизин представляет собой гидрохлорид. Характерным свойством водных растворов сарколизина в разведении 1 : 14 является способность после охлаждения превращаться в гелеобразную массу (в более разбавленных растворах такого явления не наблюдается).

193. Для испытания на подлинность и количественного определения физиологически активной части молекулы препаратов — производных бис-(β-хлорэтил)-амина ГФ X рекомендует использовать реакции на органически связанный хлор.

Если препарат представляет собой гидрохлорид (новэмбихин, сарколизин), то ион хлора обнаруживают и определяют реакцией с раствором нитрата серебра (с. 18).

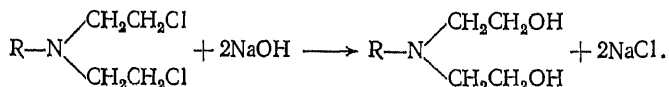
Принципы определения органически связанного галогена были рассмотрены на примере галогенопроизводных углеводов (с. 93). В молекулах хлорбутина и сарколизина хлор связан с органической частью молекулы менее прочной связью, чем у новэмбихина и цикло-

фосфана. Поэтому для обнаружения и количественного определения органически связанного хлора в хлорбутине препарат достаточно нагреть в водно-спиртовой среде с раствором нитрата серебра:

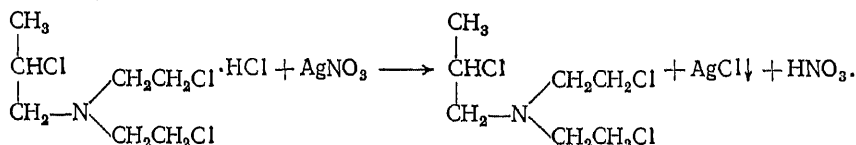


При анализе сарколизина в этих условиях одновременно осаждаются и ион хлора.

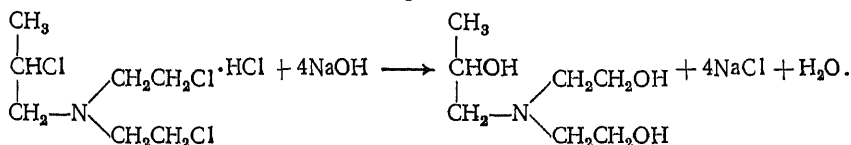
Органически связанный хлор в молекуле циклофосфана можно обнаружить после предварительного нагревания с 0,5 н. раствором едкого натра



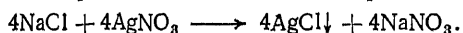
Последовательное определение иона хлора и органически связанного хлора можно рассмотреть на примере анализа новэмбихина. Аргентометрическим методом определяют ион хлора (при комнатной температуре):



При нагревании со щелочью нейтрализуется гидрохлорид и отщепляется органически связанный хлор:



Затем нейтрализуют смесь избытком азотной кислоты и обнаруживают или определяют образовавшийся ион хлора:



Для испытания подлинности препаратов используют и различные химические реакции, с помощью которых обнаруживают алифатическую или ароматическую часть молекулы, несущую бис-(β-хлорэтил)-амин. Выбор этих реакций зависит от химической структуры препарата. Так, например, для анализа новэмбихина выполняют реакцию с реактивом Драгендорфа. Хлорбутин и сарколизин разрушают с помощью бихромата калия; образующиеся летучие азотсодержащие соединения открывают с помощью нитропрусида натрия. После минерализации циклофосфана обнаруживают наличие фосфора и т. д.

19.4. Хранят препараты по списку А, в хорошо укупореженной таре или в ампулах, в прохладном месте, предохраняя от действия света. Циклофосфан следует хранить при температуре не выше 10 °С.

Применяют препараты производные бис-(β-хлорэтил)-амина в качестве цитостатических (противоопухолевых) средств, для лечения злокачественных новообразований различной этиологии. Новэмбихин, хлорбутин и циклофосфан назначают главным образом для лечения лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза, а сарколизин — для лечения семиномы яичка, ретикулосаркомы и др.

Пути введения и дозы препаратов различны. Они зависят от их физических свойств и токсичности. Новэмбихин вводят только внутри-

венно, нерастворимый в воде хлорбутин — только внутрь, сарколизин — внутрь и в полости, а циклофосфан — внутривенно и внутримышечно.

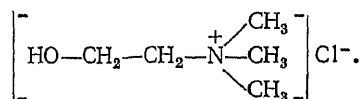
Высшая доза новэмбихина — в вену 0,01 г (один раз в 2 дня), циклофосфана — в вену и внутримышечно: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г, сарколизина — внутрь 0,05 г (один раз в 7 дней), хлорбутина — внутрь разовая и суточная 0,015 г.

При работе с производными бис-(β-хлорэтил)-амина необходимо соблюдать меры предосторожности, не допускать попадания препаратов на кожу и слизистые. Это связано с их сильным раздражающим действием.

В последние годы были синтезированы и исследованы новые препараты, производные бис-(β-хлорэтил)-амина. Среди них соединения, имеющие алифатическую структуру (дегранол), ариалифатические соединения (асалин), производные ароматического (новэмбитол), гетероциклического ряда (допан) и др.

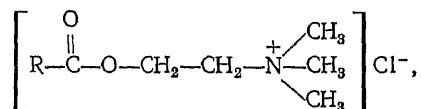
ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОСПИРТОВ И ИХ ЭФИРОВ

19.5. Производным аминспирта, имеющим медицинское применение, является холина хлорид или (2-оксиэтил)-триметиламмоний хлорид:



Холин-хлорид обладает разносторонним физиологически активным действием. Он относится к комплексу витаминов группы В. Входит в состав лецитина, который играет очень важную роль в процессе синтеза и обмена фосфолипидов и жиров. Холин служит источником метильных групп, необходимых для биохимических процессов, происходящих в организме. Он обладает также ацетилхолиноподобным действием и является источником синтеза ацетилхолина в организме. Последний выполняет важнейшую роль медиатора (передатчика) нервных возбуждений в центральной и периферической нервной системе.

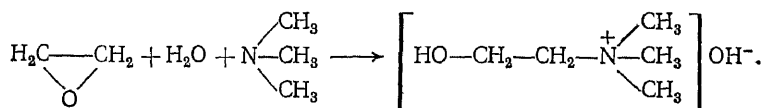
В медицинской практике применяют в качестве холиномиметических средств сложные эфиры холин-хлорида: ацетилхолин-хлорид и карбахолин. Они представляют собой вещества с общей формулой:



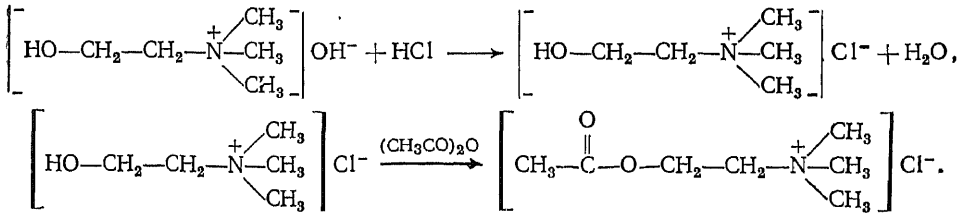
т. е. сочетают в своей молекуле структуру четвертичных аммониевых оснований и сложных эфиров. Это оказывает влияние не только на физические, химические свойства и способы анализа данных препаратов, но и на их фармакологическое действие.

19.6. Синтез препаратов основан на введении в молекулу этиленоксида триметиламина и остатка уксусной или карбаминовой кислот.

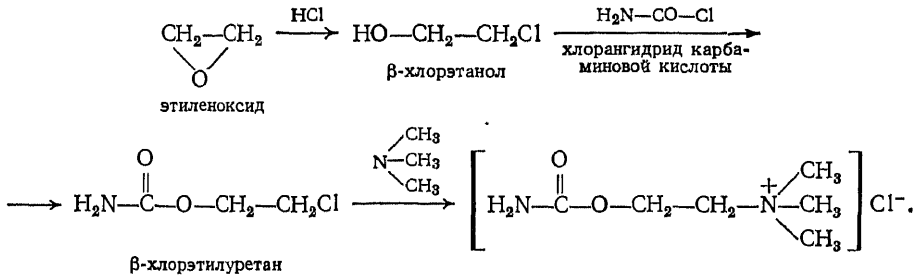
При синтезе ацетилхолин-хлорида вначале получают аминспирт холин из этиленоксида, триметиламина и воды:



Действием соляной кислоты получают холин-хлорид, а затем вводят остаток уксусной кислоты:



Карбахолин в отличие от ацетилхолин-хлорида представляет сложный эфир карбаминовой кислоты, т. е. может быть отнесен к производным уретанов. Подобно уретанам источниками получения карбахолина являются спирт (β-хлорэтанол) и хлорангидрид карбаминовой кислоты. Для синтеза карбахолина из этиленоксида вначале получают β-хлорэтанол, сочетают его с хлорангидридом карбаминовой кислоты, а затем вводят триметиламин:



Физические свойства фармакопейных препаратов ацетилхолин-хлорида и карбахолина весьма сходны между собой (табл. 51).

Таблица 51

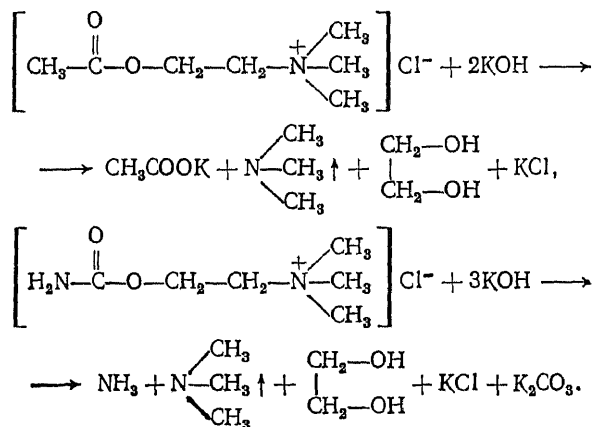
Свойства препаратов сложных эфиров аминоспиртов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Acetylcholini chloridum — ацетилхолин-хлорид $\left[\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right] \text{Cl}^-$ N-(β-Ацетоксиэтил)-триметиламмония хлорид (ГФ IX, ст. 1)	Бесцветные кристаллы, расплывающиеся на воздухе или белая кристаллическая масса без запаха или со слабым запахом аминов. Температура плавления 144—148 °С	Легко растворим в воде, спирте, хлороформе, нерастворим в эфире
Carbacholinum — карбахолин $\left[\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \right] \text{Cl}^-$ N-(β-Карбамоилксиэтил)-триметиламмония хлорид (ГФ X, ст. 131)	Белый кристаллический порошок со слабым запахом, напоминающим запах алифатических аминов. Гигроскопичен. Температура плавления 203—205 °С	Очень легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе

Они представляют собой бесцветные кристаллические вещества со слабым запахом алифатических аминов, гигроскопичные (особенно ацетилхолин-хлорид), легко растворимые в воде, нерастворимые в эфире. Различаются препараты также по растворимости в спирте и хлороформе.

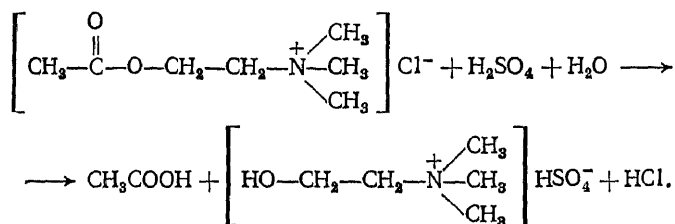
Химические свойства препаратов обусловлены наличием сложноэфирной группы, хлор-иона и третичного амина в молекуле. Обнаружение и определение содержания этих групп лежит в основе качественного и количественного анализа препаратов.

19.7. Общими для обоих препаратов являются испытание на хлор-ион (с. 18) и реакция гидролиза в щелочной и в кислой среде. Под действием щелочи одновременно происходит разрушение холина до этиленгликоля и триметиламина (при нагревании):



Различие результатов испытания заключается в том, что в случае карбахолина вначале появляется запах аммиака, а затем триметиламина. Это связано с наличием уретановой группировки в молекуле карбахолина.

Ацетилхолин-хлорид в кислой среде гидролизуеться с образованием уксусной кислоты, которая обнаруживается по запаху:



Препараты можно также идентифицировать (подобно другим азотсодержащим соединениям) с помощью алкалоидных реактивов. Так, ацетилхолин-хлорид образует окрашенный осадок с 0,1 н. раствором йода, а при добавлении к раствору карбахолина реинеката аммония $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ выпадают розовые кристаллы реинеката карбахолина, растворимые в ацетоне.

19.8. Количественное содержание препаратов можно установить по хлор-иону аргентометрическим методом, используя для карбахолина прямой, а для ацетилхолина-хлорида — обратный варианты этого метода (с. 21 и 137). Ввиду неспецифичности такого способа ГФ X рекомендует для количественного определения карбахолина неводное титрование (с. 130).

Хранят ацетилхолин-хлорид по списку Б, а карбахолин по списку А. Ввиду очень высокой гигроскопичности ацетилхолин-хлорид хранят в запаянных ампулах по 0,2 г. Растворы ацетилхолин-хлорида очень легко гидролизуются с выделением уксусной кислоты, поэтому их нельзя хранить и подвергать стерилизации. Растворы готовят непосредственно перед применением. Карбахолин менее гигроскопичен и более стоек, чем ацетилхолин-хлорид. Но тем не менее его следует хранить

в хорошо укупоренной таре в сухом месте, предохраняя от действия света, чтобы избежать гидролиза и повышенной влажности.

Применяют ацетилхолин и карбахолин в качестве холиномиметических (гипотензивных, миотических) средств. Назначают при атонии кишечника и мочевого пузыря, глаукоме, ранних формах гипертонии, облитерирующем эндартериите, пароксизмальной тахикардии и т. д.

Ацетилхолин-хлорид при приеме внутрь неэффективен, так как быстро гидролизруется холинэстеразой. При парентеральном введении он оказывает быстрый, но непродолжительный эффект. Высшие дозы под кожу и внутримышечно: разовая 0,1 г, суточная 0,3 г.

Карбахолин в отличие от ацетилхолина не гидролизруется холинэстеразой, поэтому он действует более продолжительно и может быть использован не только для парентерального, но и перорального введения. Высшие дозы внутрь: разовая 0,001 г, суточная 0,003 г; подкожно: разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г.

Карбахолин даже в указанных дозах может вызвать нарушение сердечной деятельности, поэтому он отнесен к списку А.

Текст-задание

- 19.1. Препараты — производные бис-(β-хлорэтил)-амина имеют общую формулу: ... Они обладают способностью ... Механизм действия основан на ... В поисках ... синтезированы ... В качестве ... использованы ... соединения.
- 19.2. В ГФ X включены препараты — производные бис-(β-хлорэтил)-амина ... (...), ... (...), ... (...), ... (...); их химическая структура: ..., рациональные названия: ... Исходным продуктом синтеза служат ..., в которые вводят вначале ... а затем ... Общая схема синтеза: ... Их применяют как в виде ..., так и ..., общие формулы которых ... По физическим свойствам они ..., температура плавления ..., растворимость ... Характерным свойством сарколизина является ...
- 19.3. Для испытаний препаратов ГФ X рекомендует реакции на ... При испытаниях гидрохлоридов используют реакции на ... Ион ... и ... хлор обнаруживают и определяют с помощью реакций: ... В случае хлорбутина реакцию выполняют ..., по схеме: ... В циклофосфате обнаруживают ... хлор по схеме: ... Химизм количественного определения на примере новэмбихина: ... Подлинность устанавливают также по ..., в зависимости от ... Новэмбихин идентифицируют по реакции с ..., хлорбутин и сарколизин ..., циклофосфан ...
- 19.4. Хранят препараты по списку ..., в ... таре, предохраняя от ... Циклофосфан хранят при ... Применяют препараты производные бис-(β-хлорэтил)-амина в качестве ... Назначают для лечения ... Пути введения препаратов ... Высшие дозы новэмбихина ..., циклофосфана ..., сарколизина ..., хлорбутина ... При работе с препаратами необходимо соблюдать ..., не допускать попадания их на ..., так как они обладают ...
- 19.5. К производным аминоспиртов относится ... Его формула ..., рациональное название ... Холин-хлорид обладает ... действием и служит источником ... В медицине применяют ... производные холин-хлорида: ... и ..., имеющие общую формулу: ... Они сочетают в молекуле структуры ... и ..., что оказывает влияние на ... и на ...
- 19.6. Синтез ацетилхолин-хлорида и карбахолина основан на ... Синтез ацетилхолин-хлорида осуществляют из ... по схеме: ... Карбахолин синтезируют из ... по схеме: ... В ГФ IX включен ... (...), а в ГФ X — ... (...); их рациональные названия ... По физическим свойствам препараты представляют ..., растворимые в ..., нерастворимые в ... Различаются они по ... Химические свойства обусловлены наличием ..., на основе которых ...
- 19.7. Подлинность препаратов можно установить по наличию ... иона и с помощью реакции ... в щелочной среде для ацетилхолин-хлорида: ..., для карбахолина: ... Различие в результатах заключается в ... Гидролиз ацетилхолин-хлорида в кислой среде происходит по реакции: ... Препараты можно также идентифицировать (подобно ...) с ... реактивами по образованию ..., например ...
- 19.8. Количественное содержание препаратов можно установить ... методом по ... иону, на основе реакции: ... для ацетилхолин-хлорида и реакции: ... для карбахолина. Для карбахолина ГФ X рекомендует метод ..., сущность которого ... Хранят ацетилхолин-хлорид по списку ..., а карбахолин по списку ... Ввиду ... ацетилхолин-хлорид хранят в ... по ... г. Его растворы готовят перед ..., так как ... Карбахолин хранят в ..., чтобы избежать ... Применяют препараты в качестве ..., они являются ... Назначают при ... Ацетилхолин-хлорид вводят только ..., так как ... В отличие от него карбахолин ..., поэтому он действует более ... и может быть использован как для ..., так и для ... Высшие дозы ацетилхолин-хлорида ..., карбахолина ...

АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 20. ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

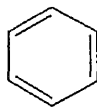
20.1. Происхождение понятия «ароматические соединения» связано с тем, что вначале к этой группе относили продукты разделения природных смол, бальзамов, обладавшие ароматическим запахом. В дальнейшем было установлено, что ароматические соединения по химическому строению в большинстве своем представляют производные бензола. Многие из них имеют весьма неприятный запах или вовсе не имеют его. Однако традиционное название «ароматические» эти соединения сохранили до сих пор.

По современным представлениям, ароматические соединения или ароматические углеводороды — это класс органических соединений, представляющих собой шестичленные циклы, содержащие чередующиеся три одинарные и три двойные углерод-углеродные связи или связи углерода с гетероатомом. Эти циклы могут быть конденсированными и иметь насыщенные или ненасыщенные боковые цепи, а также различные функциональные группы. Родоначальником ароматических соединений является бензол.

В курсе органической химии подробно рассмотрены представления о химической структуре бензола и изображении его формулы. Все углерод-углеродные связи в молекуле бензола равноценны или, иначе говоря, электронная плотность по всей молекуле бензола распределена одинаковым образом. Вот почему в последние годы начертание бензола (и его конденсированных аналогов) изображают шестичленным циклом без связей (I), а не традиционной формулой, предложенной ранее Кекуле (II):



I



II

Современное начертание формулы бензола (I) действительно более точно отражает распределение электронной плотности в его молекуле. Однако у различных производных бензола происходит смещение электронной плотности и формула (I) для них уже в меньшей степени соответствует истине. Учитывая, что в качестве лекарственных средств из ароматических соединений применяют только замещенные бензола, в данном пособии принято традиционное написание, в основе которого лежит формула II.

ВЛИЯНИЕ АРОМАТИЧЕСКОГО ЯДРА И ВВЕДЕННЫХ В НЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

20.2. Некоторые общие закономерности зависимости фармакологического действия органических веществ от их химического строения рассмотрены в главе 10. Часть из них распространяется и на ароматические соединения, однако введение в молекулу бензола некоторых

функциональных групп вызывает специфическое влияние на физиологический эффект.

Бензол, попадая в организм даже в виде паров, резко возбуждает двигательные центры и приводит к отравлению со смертельным исходом.

Наличие одного алкильного радикала в молекуле бензола усиливает его токсическое действие на организм, причем с удлинением алкильного радикала токсичность возрастает. Присутствие двух алкильных радикалов снижает токсичность, особенно если они расположены в *орто*- или *пара*-положении друг к другу, т. е. в данном случае на действие вещества оказывает влияние изомерия.

20.3. Введение нитрогруппы в молекулу не снижает токсичности бензола. Нитробензол нарушает функцию центральной нервной системы. От приема двух капель его может наступить смерть.

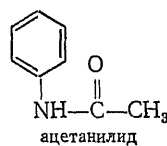
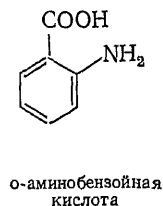
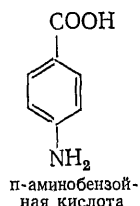
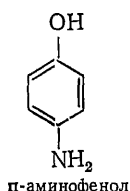
Усиливается токсичность бензола при галоидировании молекулы атомом хлора. Хлорбензол более токсичен, чем бензол. Это связано главным образом с тем, что хлорбензол лучше растворим. Введение в молекулу бензола нескольких атомов хлора (или других галогенов) снижает токсичность, так как растворимость с увеличением количества атомов галогена в молекуле бензола ухудшается. Одновременно эти вещества приобретают антисептическое и раздражающее действие. Это является подтверждением того, что физиологическая активность зависит не только от химических, но и физических свойств (растворимости).

Гидроксильные группы, введенные в ядро бензола, придают веществу антисептические свойства, которые находятся в зависимости от количества фенольных гидроксильных групп. Карбонильные группы усиливают физиологическую активность бензола. Ароматические альдегиды и кетоны более токсичны, чем бензол. Это связано с их активными химическими свойствами, обусловленными наличием двойных связей в функциональных группах.

Присутствие карбоксильной группы в молекуле бензола, как и у алифатических соединений, резко снижает токсичность. Препараты бензойной кислоты, в частности ее натриевая соль, применяются внутрь в качестве лекарственного средства.

20.4. Введение аминогруппы или восстановление нитробензола приводит к образованию анилина, который оказывает токсическое действие на центральную нервную и сосудистую системы.

Физиологический эффект монозамещенных бензола может резко изменяться при введении других функциональных групп. Это уже было отмечено на примере алкилпроизводных, ди- и трихлорпроизводных бензола, двухатомных фенолов. Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксильного радикала. Например, *п*-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин. В значительной мере уменьшается токсичность анилина при введении карбоксильной группы. *Орто*- и *пара*-аминобензойные кислоты не имеют ядовитых свойств анилина. Здесь сказывается «облагораживающее» влияние карбоксильной группы. Значительно снижается токсичность анилина в результате ацетилирования. Ацетанилид (антифебрин) длительное время использовался как жаропонижающее средство.



Таковы некоторые данные о влиянии функциональных групп, введенных в ядро бензола, на фармакологический эффект. Они позволяют сделать заключение о том, что между химической структурой ароматических соединений, их физическими свойствами и фармакологической активностью существует тесная диалектическая взаимосвязь;

Классификация лекарственных препаратов, представляющих собой ароматические соединения, рассмотрена в главе 10.

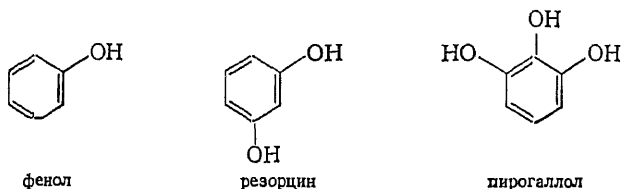
Текст-задание

- 20.1. Понятие «ароматические соединения» возникло ..., затем было установлено, что ... Ароматические углеводороды представляют собой ... Они содержат ... связи. В молекуле бензола ... связи равноценны, что свидетельствует о ... электронной плотности, поэтому формулу бензола принято обозначать: ..., а не: ..., предложенной ранее Принятое написание ... отражает Однако у производных ... происходит смещение ..., поэтому
- 20.2. Ряд общих закономерностей зависимости ... действия от ... распространяются на ... Однако введение ... в молекулу бензола .. вызывает Попадание бензола в организм приводит к ... вследствие Наличие алкильного радикала в молекуле ... усиливает Увеличение количества радикалов до ... снижает .. , особенно в том случае, когда
- 20.3. Введение нитрогруппы и атома хлора не уменьшает Несколько атомов хлора в молекуле бензола вызывают ... вследствие Гидроксильные группы придают производным бензола ... свойства, зависящие от ..., а карбонильные — усиливают ... активность вследствие ..., обусловленных Введение карбоксильной группы приводит к ..., поэтому ... применяют
- 20.4. Анилин, образующийся при ..., оказывает При введении в молекулу анилина ... групп происходит Токсичность производных ... кислот ... снижается, поэтому Это обусловило применение ацетанилида в качестве ... средства. Данные о ... позволяют заключить, что Препараты ароматических углеводородов классифицируют на производные Источниками их получения являются

Глава 21. ФЕНОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

21.1. Фенолы в отличие от спиртов (с. 98) представляют собой производные ароматических углеводородов, которые содержат в молекуле одну или несколько гидроксильных групп, непосредственно связанных с ароматическим ядром. По числу гидроксильных групп различают одноатомные, двухатомные и трехатомные фенолы:



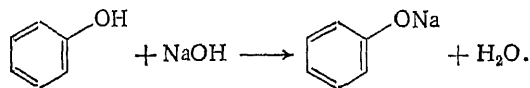
По физическим свойствам большинство фенолов — бесцветные кристаллические вещества, реже жидкости. Фенолы отличаются резким характерным запахом, как правило, они летучи и перегоняются с водяным паром. Низшие фенолы частично растворимы в воде, большинство фенолов растворяются в спирте, эфире, хлороформе, глицерине, жирных маслах.

Химические свойства фенолов обусловлены как наличием в молекуле гидроксильной группы с подвижным атомом водорода, так и ароматическими свойствами бензольного ядра.

Вследствие взаимодействия электронной пары атома кислорода гидроксильной группы с π -электронами ароматического ядра фенолы проявляют (в отличие от спиртов) кислые свойства. Однако эти свой-

ства очень слабо выражены, например у фенола $K=1,28 \cdot 10^{-10}$, т. е. в 3300 раз меньше, чем у угольной кислоты.

При растворении в едких щелочах фенолы образуют феноляты:



Растворы фенолятов в воде очень сильно гидролизуются и нейтрализуются даже уголекислотой, поэтому уголекислые щелочи не образуют феноляты. Этим фенолы отличаются от кислот.

Фенолы легко вступают в реакции конденсации, которые используют для анализа препаратов фенолов, а также для получения их производных.

Наличие фенольного гидроксила в молекуле придает специфические химические свойства фенолам. Многие из них легко окисляются даже кислородом воздуха. При этом образуется сложная смесь продуктов окисления, из которой трудно выделить индивидуальные вещества. Низшие фенолы при окислении кислородом изменяют окраску (до желтой или красной). Окрашенные продукты образуются и при действии других окислителей (гипохлоритов, азотистой кислоты и др.).

Подобно спиртам фенолы могут образовывать простые и сложные эфиры. Реакция образования сложных эфиров (этерификация) и обратная ей реакция (омыление) (с. 113) применяются для получения лекарственных препаратов производных фенолов и для их анализа.

В отличие от бензола фенол легко вступает в реакции замещения, образуя галогенопроизводные, нитропроизводные, сульфо- и другие производные. При этом замещаются атомы водорода, расположенные в *орто*- и *пара* положениях по отношению к фенольному гидроксилу. Эти реакции широко используются для анализа препаратов фенолов и синтеза их производных. Замещение фенольного гидроксила в молекуле фенола происходит с большим трудом.

Фенолы широко применяют в химической промышленности, особенно для получения смол и полимеров. В медицинской практике используют антисептические и некоторые другие свойства фенолов. Наиболее широко применяют препараты: фенол чистый, тимол, резорцин, а также производное фенола — фенолфталеин.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ФЕНОЛОВ

21.2. Препараты фенолов можно получить из природных источников и синтетическим путем.

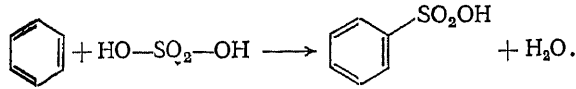
Источником получения фенола является каменноугольная смола. Фракцию смолы, кипящую при 170—210 °С, обрабатывают едкими щелочами. Фенолы превращаются при этом в феноляты, отделяются от углеводов (смол), переходя в водный раствор. Последний кипятят с кислотой и выделившиеся фенолы подвергают фракционной перегонке, отделяя фракцию, кипящую при 180—200 °С. Чтобы очистить от примеси крезолов после обработки хромовой смесью и кристаллизации, выделяют фракцию с еще более узким температурным интервалом 178—182 °С, содержащую фенол.

Фенолы содержатся также в различных естественных смолах, танинах (резорцин, пирокатехин), в эфирных маслах некоторых растений. Из эфирного масла чабреца, содержащего 25—50% фенолов, получают тимол. Поскольку тимол связан в виде сложных эфиров, его предварительно омыляют путем нагревания со щелочью. Образовавшийся фенолят отделяют и подкисляют соляной кислотой. Выделившийся тимол обезвоживают, подвергают фракционной кристаллизации, освобож-

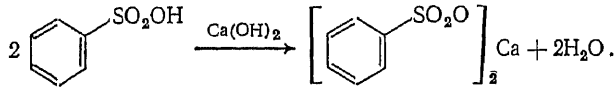
дая от примесей других фенолов, а затем очищают путем перекристаллизации из спирта.

Источником синтетического получения фенолов является бензол. Пути превращения бензола в фенол могут быть различными:

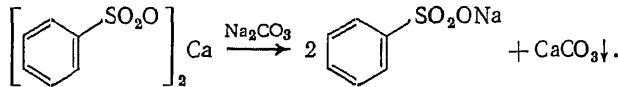
а) Сульфирование и щелочное плавление бензола. При обработке бензола серной кислотой получается бензолсульфонокислота:



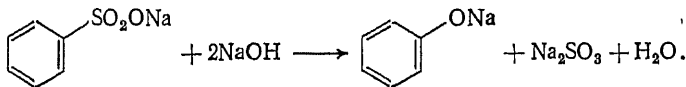
Избыток серной кислоты осаждают гидратом окиси кальция. Бензолсульфонокислота образует при этом растворимую кальциевую соль:



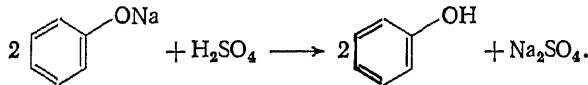
При обработке фильтрата содой получают натриевую соль:



Натриевую соль после выпаривания сплавляют с едким натром:

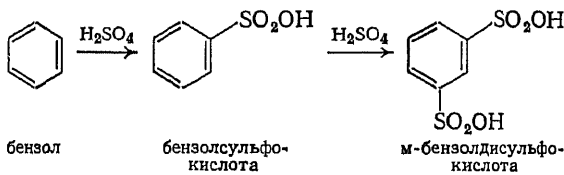


Фенолят обрабатывают серной кислотой:

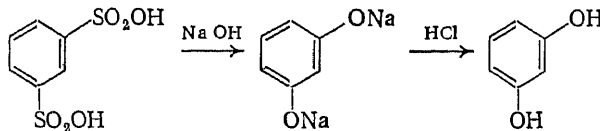


Выделившийся на поверхности реакционной смеси фенол очищают перегонкой, отбирая фракцию, кипящую при температуре 178—182 °С.

Путем сульфирования получают не только фенол, но и резорцин по схеме:

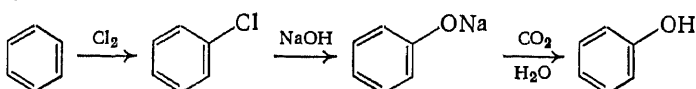


м-Бензолдисульфонокислоту сплавляют с гидроокисью натрия при 270 °С и затем нейтрализуют соляной кислотой:

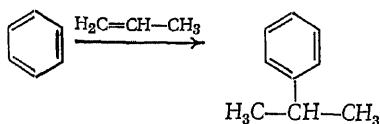


Полученный резорцин извлекают органическими растворителями и очищают путем перегонки в вакууме.

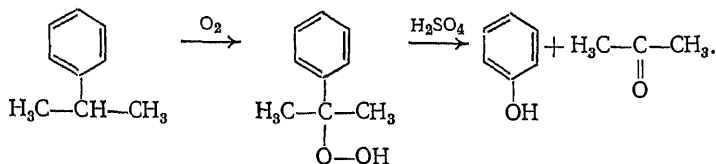
б) Очень сходен с предыдущим по своему принципу способ получения, основанный на хлорировании бензола и последующего разрушения хлорбензола в автоклаве раствором едкого натра (катализатор — соли меди):



в) **Промышленный способ получения фенола**, предложенный П. Г. Сергеевым, Р. Ю. Удрисом и Б. Д. Кружаловым, основан на алкилировании бензола фракцией крекинга нефти, содержащей пропилен:

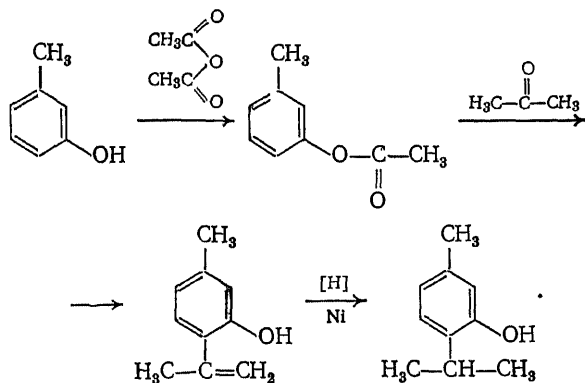


Образовавшийся изопропилбензол подвергают каталитическому гидрированию до образования гидроперекиси кумола, которую затем разлагают разбавленной серной кислотой:

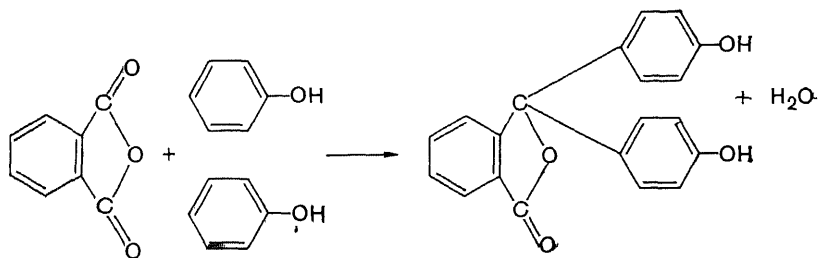


Достоинства этого способа заключаются в возможности одновременного получения двух ценных продуктов: фенола и ацетона.

г) **Тимол синтезируют** из *m*-крезола путем ацетилирования, последующей конденсации полученного продукта с ацетоном (300—320 °С) и восстановления (водородом) изопропенил-*m*-крезола.



д) **Синтез производного фенола — фенофталена** был осуществлен в 1871 г. путем конденсации фенола с фталевым ангидридом при 100—120 °С в присутствии водоотнимающих средств (концентрированная серная кислота):

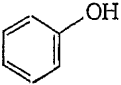
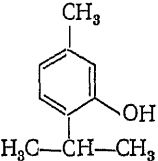
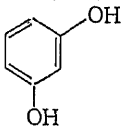
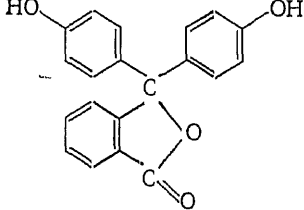


ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ФЕНОЛОВ

21.3. Препараты тимол, резорцин и фенолфталеин включены в ГФ X, а фенол чистый в ГФ IX (табл. 52).

С точки зрения химической структуры фенол чистый представляет собой одноатомный фенол, тимол — 2,5-диалкил-производное одноатом-

Свойства препаратов фенолов и их производных

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Phenolum purum — фенол чистый</p> 	<p>Бесцветные, тонкие, длинные игольчатые кристаллы или кристаллическая масса, своеобразного запаха. На воздухе постепенно розовеет. Температура кипения 178—182 °С, затвердевания — не ниже 39,5 °С</p>	<p>Растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, растворах едких щелочей и аммиака, глицерине, жирных маслах</p>
<p>Оксибензол (ГФ IX, ст. 376)</p> <p>Thymolum — тимол</p> 	<p>Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом. Температура плавления 49—51 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, растворе едкого натра, ледяной уксусной кислоте, жирных маслах</p>
<p>2-Изопропил-5-метилфенол (ГФ X, ст. 681)</p> <p>Resorcinum — резорцин</p> 	<p>Белый или со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Под влиянием света и воздуха постепенно розовеет. Температура плавления 109—112 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде и спирте, легко растворим в эфире, очень мало — в хлороформе, растворим в глицерине и жирных маслах</p>
<p>m-Диоксибензол (ГФ X, ст. 577)</p> <p>Phenolphthaleinum — фенолфталеин</p> 	<p>Белый или слабо желватый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 259—263 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире</p>
<p>α,α-Ди-(4-оксифенил)-фталид (ГФ X, ст. 519)</p>		

ного фенола, а фенолфталеин — продукт конденсации фенола с фталевой кислотой. Резорцин относится к числу двухатомных фенолов.

По своим свойствам препараты фенолов и их производных (см. табл. 52) представляют бесцветные или белые кристаллические вещества. Под влиянием света и кислорода воздуха фенол и резорцин легко окисляются и приобретают розовое окрашивание. Фенолы имеют характерный запах, который в большей степени проявляется у препаратов одноатомных фенолов (фенол, тимол) и в меньшей у двухатомных (резорцин). Фенолфталеин запаха не имеет.

Препараты отличаются друг от друга по температуре плавления (см. табл. 52). У фенола и тимола она не превышает 40—51 °С, что позволяет перегонять их с водяным паром и производить фракционную перегонку. Одним из признаков, подтверждающих по ГФ X подлинность тимола, является его способность в холодной воде погружаться, а при повышении температуры до 45 °С плавиться и подниматься на поверх-

ность. Тимол при растирании с камфорой, ментолом, хлоралгидратом образует жидкости (эвтектические смеси).

Растворимы в воде препараты в различной степени, фенол и резорцин хорошо растворимы в воде, а тимол и фенолфталеин — очень мало растворимы. В спирте препараты растворимы или легко растворимы. В эфире и жирных маслах легко растворимы фенол, тимол и резорцин.

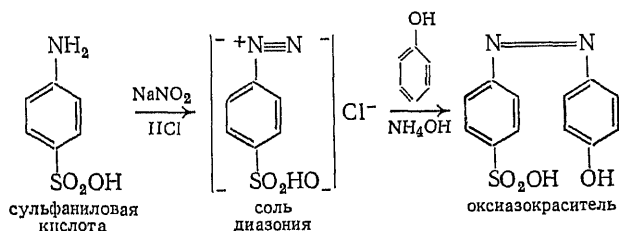
При смешивании кристаллического фенола с водой в соотношении 10 : 1 и нагревании на водяной бане образуется бесцветная или розоватая маслянистая жидкость, известная под названием фенол чистый жидкий (Phenolum purum liquefactum).

ИСПЫТАНИЕ НА ПОДЛИННОСТЬ

21.4. Подлинность препаратов фенолов устанавливают с помощью цветных и осадочных реакций.

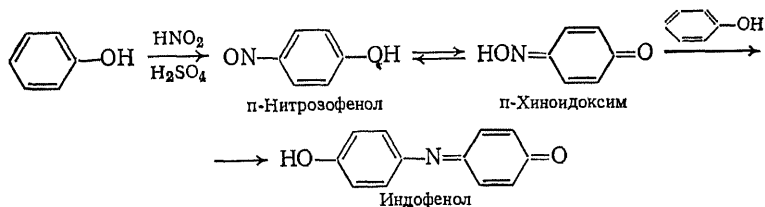
а) **Цветная реакция с хлоридом окисного железа.** Большинство фенолов образует с хлоридом окисного железа окрашенные соединения. Характер окраски зависит от наличия и расположения в молекуле фенольных гидроксильных групп и других функциональных групп. Одноатомные фенолы окрашиваются в синий или фиолетовый цвет. Эта реакция используется ГФ X для испытания подлинности и обнаружения примеси фенола в препаратах. Двухатомные фенолы, в том числе препарат резорцин, образуют синего цвета соединения. Тимол ввиду наличия в молекуле изопропильного радикала вообще не дает окраски с раствором хлорида окисного железа.

б) **Реакция образования оксиазосоединений.** Очень чувствительная цветная реакция, основанная на образовании оксиазосоединений при сочтании фенолов с солями диазония в щелочной среде:



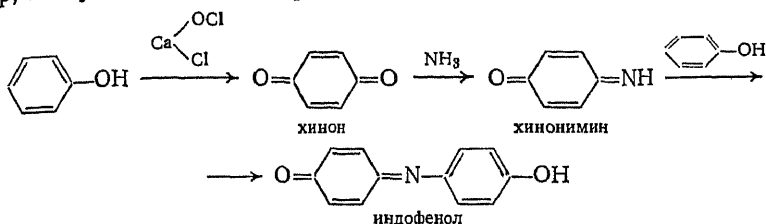
Оксиазокраситель имеет обычно красное окрашивание.

в) **Реакция Либермана.** Реакция основана на окислении фенолов азотистой кислотой в кислой среде. Образуются вначале продукты конденсации, а затем индофенол:



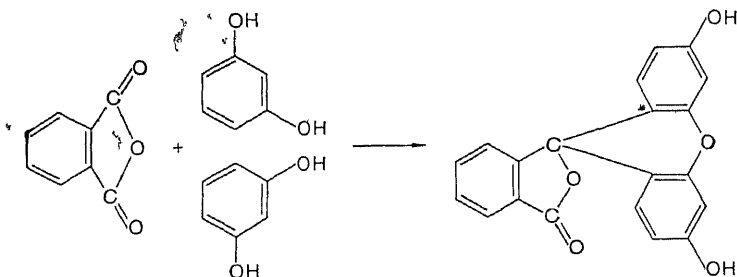
г) **Реакция окисления.** При окислении фенолов получается смесь веществ. Так, при действии гипохлоритами или бромной водой в при-

сутствии аммиака образуются хиноны, хинонимины, индофенолы. На пример, в случае окисления фенола:

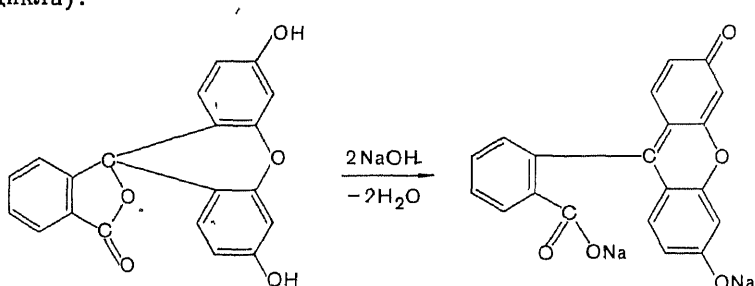


К числу реакций окисления следует отнести также рекомендуемую ГФ Х цветную реакцию тимола с концентрированной серной кислотой (в присутствии ледяной уксусной и азотной кислот). В результате реакции образуется смесь продуктов: 4-нитротимол; *n*-timoхинон, индофенол-*N*-оксид, которые обуславливают окраску в темно-красный цвет.

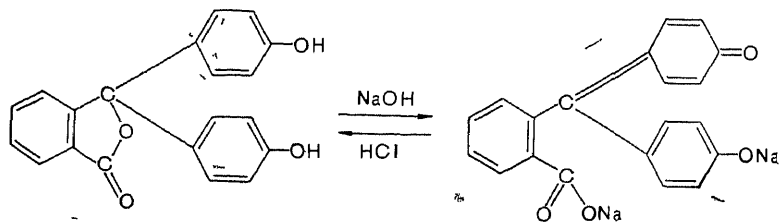
д) **Реакция конденсации.** Фенолы образуют продукты конденсации со спиртами, альдегидами, органическими кислотами, ангидридами кислот и т. д. К этому типу реакций следует отнести рассмотренный выше способ получения фенолфталеина и реакцию образования флюоресцина, которая использована ГФ Х для испытания подлинности резорцина. При сплавлении резорцина с фталевым ангидридом образуется плава желто-красного цвета:



При растворении плава в растворе едкого натра появляется интенсивная зеленая флюоресценция (ввиду образования в молекуле хиноидного цикла):



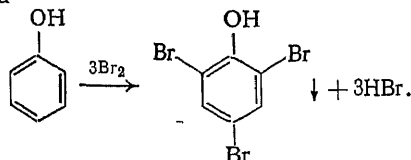
Тот же химический процесс использован ГФ Х для испытания на подлинность препарата фенолфталеина. При добавлении едких и углекислых щелочей раствор препарата приобретает фуксино-красный цвет:



Окрашенный раствор обесцвечивается от добавления избытка кислоты. Изменение окраски раствора происходит в интервале рН 8,2—10,0, что позволяет использовать его в качестве индикатора.

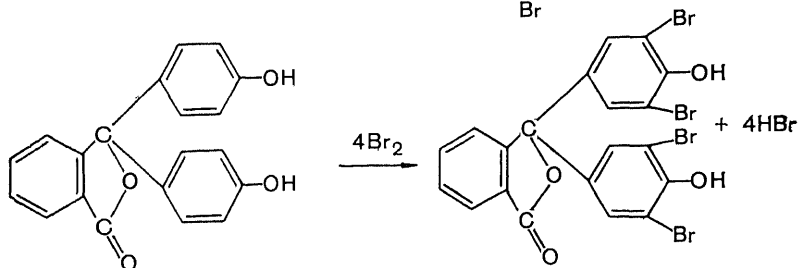
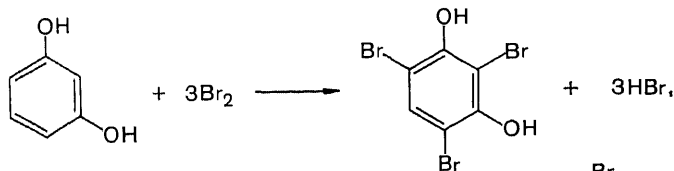
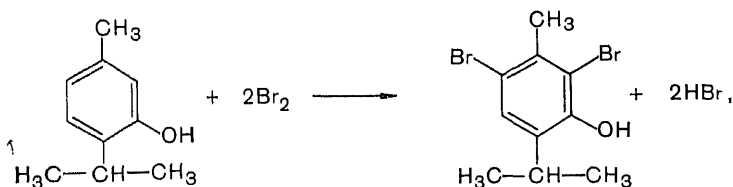
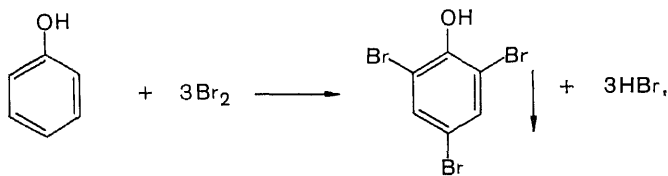
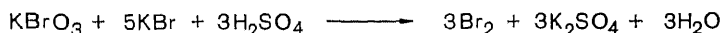
е) **Реакции замещения.** Наличие фенольного гидроксила придает способность атомам водорода бензольного ядра очень легко замещаться в *пара*- и *орто*-положении. Для испытания подлинности препаратов фенолов могут быть использованы реакции сульфирования, нитрования, но наибольшее распространение получили реакции галогидирования (бромирования, йодирования).

При действии бромной водой из раствора фенола выделяется белый осадок трибромфенола. Эту реакцию ГФ IX рекомендует для испытания подлинности фенола

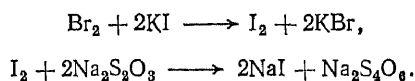


КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

21.5. Реакции галогидирования наиболее широко применяют для количественного определения препаратов фенолов и их производных. ГФ IX и ГФ X рекомендуют броматометрический метод определения фенола, тимола, резорцина и фенолфталеина в таблетках. Определение выполняют путем обратного титрования 0,1 н. раствором бромата калия в присутствии бромида калия.

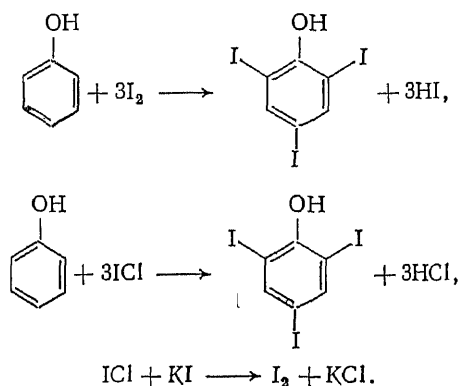


Конец титрования устанавливают по избытку титрованного раствора бромата калия, который приводит к образованию эквивалентного количества брома. При определении фенола, резорцина и таблеток фенолфталеина ГФ IX и ГФ X рекомендуют устанавливать количество выделившегося брома следующими реакциями:



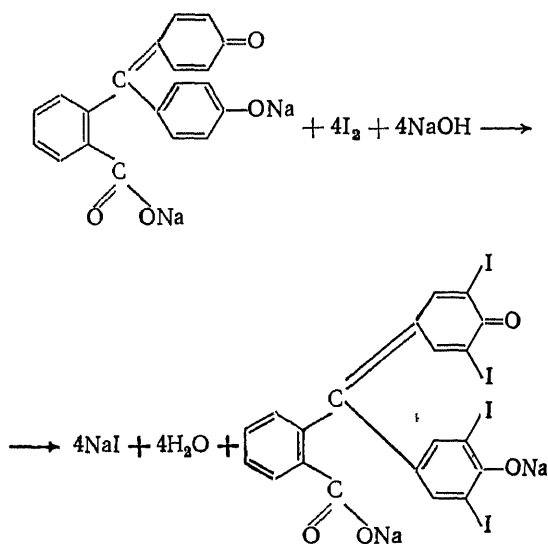
Тимол определяют путем прямого титрования, при этом избыток брома устанавливают по обесцвечиванию раствора индикатора метилового оранжевого.

Препараты фенолов можно также количественно определять йодометрическим и йодохлорметрическим методом. Сущность этих методов аналогична броматометрии и заключается в йодировании фенолов:

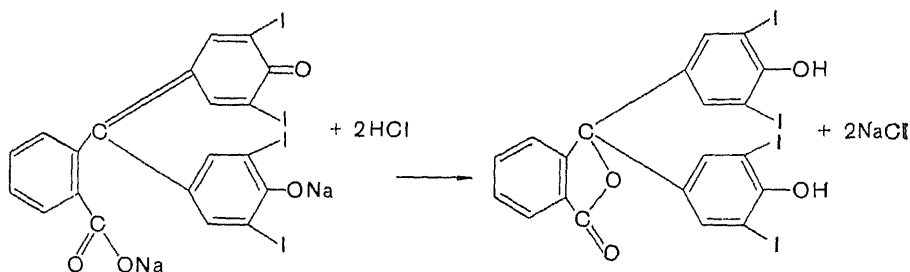


Избыток йода титруют раствором тиосульфата натрия.

Фенолфталеин в препарате по ГФ X количественно не определяют, однако определение можно выполнить весовым методом после осаждения препарата в виде тетраiodфенолфталеина. Образование динатриевой соли тетраiodфенолфталеина происходит в щелочной среде под действием раствора йода в йодиде калия:



Затем раствор подкисляют и выделившийся осадок тетраидфенолфталеина отфильтровывают, промывают, высушивают и взвешивают.



Для определения фенолфталеина можно применить также другой общий метод определения фенолов, основанный на ацелировании фенольных гидроксильных групп. Образующийся осадок сложного эфира диацетилфенолфталеина либо определяют весовым методом, либо омыляют щелочью, избыток которой титруют кислотой.

ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ

21.6. Условия хранения препаратов фенолов зависят от их физических и химических свойств. Хранят препараты в хорошо закупоренной таре. Фенол, тимол и резорцин предохраняют от действия света, под влиянием которого в присутствии кислорода воздуха они постепенно окисляются, приобретая розовое окрашивание. Фенол и тимол хранят с предосторожностью (список Б).

Применяют в медицинской практике фенол, резорцин и тимол в качестве антисептических средств. Фенолфталеин используют как слабительное средство.

Раствор фенола (3—5%) применяют главным образом для дезинфекции инструментов, белья, выделений и т. д. Для лечения кожных заболеваний его назначают редко, вследствие токсичности. Резорцин менее токсичен, поэтому его назначают при кожных заболеваниях в виде 2—5% водных, спиртовых растворов и 5—20% мазей.

Еще меньшая токсичность тимола позволяет использовать его в качестве антисептического средства для внутреннего применения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и как противоглистное средство. Высшие дозы: разовая 1 г, суточная 4 г. Используют его также как антисептическое средство в стоматологической и оториноларингологической практике.

Фенол и крезол используют в фармацевтической практике в качестве консерванта некоторых жидких лекарственных форм.

Фенолфталеин назначают в виде таблеток по 0,05 или 0,1 г (Tabletiae Phenolphthaleini 0,05 aut 0,1) при хроническом запоре.

Текст-задание

21.1. Фенолы в отличие от ... представляют собой ... Различают ... фенолы, их формулы: ... По физическим свойствам фенолы ...; они растворимы в ... Химические свойства обусловлены как ..., так и ... Вследствие внутримолекулярного взаимодействия ... фенолы проявляют ... свойства, однако они ... При растворении в ... щелочах фенолы образуют ... по схеме: ... Растворы фенолятов в воде ... гидролизуются, поэтому ... в отличие от кислот. Фенолы вступают в реакции ..., которые используют для ... и ... Многие фенолы ... окисляются ..., образуя ..., низшие фенолы при этом ... Окрашенные продукты получаются при ... Подобно спиртам фенолы образуют ... по реакции: ... Эта и обратная ей реакция: ... используются для ... Фенолы в отличие от ... вступают в реакции замещения, образуя ... При этом замещаются атомы ... в ... положении по отношению к ... Эти реакции используются для ... Фенолы применяют в ... для ...

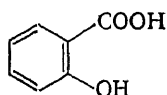
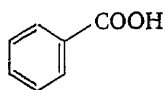
- В медицине используют ... свойства фенолов. Наиболее широко применяют препараты: ...
- 21.2. Препараты фенолов получают из ... и ... путем. Источником получения фенолов является Способ выделения фенолов основан на Очищают от примесей других веществ путем Тимол получают из ... путем ..., затем очищают Источником синтеза фенола является Синтез фенола осуществляют путем ... и ... по схеме: ..., очищают Этим же способом получают резорцин по схеме: Тимол синтезируют из ... путем ... по схеме: Фенолфталеин получают путем ... в присутствии ... по схеме:
- 21.3. Препараты ... (...), ... (...), и ... (...) включены в ГФ X, а ... (...) в ГФ IX. По химической структуре они ..., их формулы: ..., рациональные названия По физическим свойствам препараты Под влиянием ... они приобретают ..., имеют ... запах, особенно выраженный у Различают препараты по температуре ..., у фенола и тимола она ..., поэтому Признаком подлинности тимола является его ..., он образует ... смеси с Растворимость препаратов в воде ..., в спирте ..., в эфире, жирных маслах При смешивании фенола с водой (в соотношении ...) и ... образуется ... (...).
- 21.4. Подлинность препаратов устанавливают с помощью Большинство фенолов образует ... с солями ... железа. Окраска зависит от ..., одноатомные фенолы приобретают Эта реакция используется ГФ X для Резорцин образует с тем же реактивом ... окраску; тимол в этих условиях ..., так как Реакция образования оксиазосоединений (окрашенных в ... цвет) основана на ..., по схеме: Реакция окисления фенолов ... кислотой или ... приводит к образованию ... по схемам: ... и Другие реакции окисления основаны на Из этих реакций ГФ X рекомендует идентифицировать тимол с помощью ... кислоты. Фенолы образуют продукты конденсации с
- ГФ X использован этот процесс для В случае сплавления резорцина с ... образуется ..., при растворении которого в ... появляется Схема реакции: Тот же процесс использован для ... фенолфталеина по схеме: Под действием ... раствор фенолфталеина окрашивается в ... цвет, а после добавления ... вновь Изменяется окраска в интервале ... от ... до ..., что позволяет Реакции замещения основаны на К этой группе относятся реакции ..., из которых наиболее широко для ... и ... используют Реакция бромирования происходит по схеме: ... с выделением
- 21.5. Для количественного определения препаратов ... ГФ IX и ГФ X рекомендуют ... метод, который основан на реакциях: Конец титрования при определении ... устанавливают по ... с помощью реакций: Тимол определяют путем Установившая избыток ... по Йодометрический и йодохлорметрический метод определения ... основан на реакциях: Фенолфталеин можно определить весовым методом после ... с помощью реакции: Другой способ определения фенолфталеина основан на ... по реакции:
- 21.6. Условия хранения зависят от Хранят препараты в ... таре, предохраняют от действия ..., так как Фенол и тимол хранят по списку Применяют фенолы ... в качестве ... средств; фенолфталеин обладает ... действием. ... % растворы фенола используют для Резорцин назначают при ... в виде ..., так как он Тимол вследствие ... используют для ... применения при ... и как ... средство. Его высшие дозы Тимол используют также как ... средство в ... практике. Фенол и крезол в ... практике используют в качестве Фенолфталеин назначают в виде ... (...) при

Глава 22. ПРЕПАРАТЫ АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

22.1. Ароматические кислоты — производные ароматических углеводородов, в бензольном ядре которых один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами.

В качестве лекарственных препаратов и исходных продуктов получения различных производных наибольшее значение имеют ароматическая кислота бензойная и ароматическая оксикислота (фенолокислота) — салициловая:



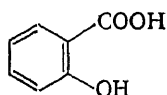
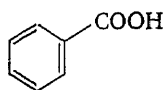
- В медицине используют ... свойства фенолов. Наиболее широко применяют препараты: ...
- 21.2. Препараты фенолов получают из ... и ... путем. Источником получения фенолов является Способ выделения фенолов основан на Очищают от примесей других веществ путем Тимол получают из ... путем ..., затем очищают Источником синтеза фенола является Синтез фенола осуществляют путем ... и ... по схеме: ..., очищают Этим же способом получают резорцин по схеме: Тимол синтезируют из ... путем ... по схеме: Фенолфталеин получают путем ... в присутствии ... по схеме:
- 21.3. Препараты ... (...), ... (...), и ... (...) включены в ГФ X, а ... (...) в ГФ IX. По химической структуре они ..., их формулы: ..., рациональные названия По физическим свойствам препараты Под влиянием ... они приобретают ..., имеют ... запах, особенно выраженный у Различают препараты по температуре ..., у фенола и тимола она ..., поэтому Признаком подлинности тимола является его ..., он образует ... смеси с Растворимость препаратов в воде ..., в спирте ..., в эфире, жирных маслах При смешивании фенола с водой (в соотношении ...) и ... образуется ... (...).
- 21.4. Подлинность препаратов устанавливают с помощью Большинство фенолов образует ... с солями ... железа. Окраска зависит от ..., одноатомные фенолы приобретают Эта реакция используется ГФ X для Резорцин образует с тем же реактивом ... окраску; тимол в этих условиях ..., так как Реакция образования оксиазосоединений (окрашенных в ... цвет) основана на ..., по схеме: Реакция окисления фенолов ... кислотой или ... приводит к образованию ... по схемам: ... и Другие реакции окисления основаны на Из этих реакций ГФ X рекомендует идентифицировать тимол с помощью ... кислоты. Фенолы образуют продукты конденсации с
- ГФ X использован этот процесс для В случае сплавления резорцина с ... образуется ..., при растворении которого в ... появляется Схема реакции: Тот же процесс использован для ... фенолфталеина по схеме: Под действием ... раствор фенолфталеина окрашивается в ... цвет, а после добавления ... вновь Изменяется окраска в интервале ... от ... до ..., что позволяет Реакции замещения основаны на К этой группе относятся реакции ..., из которых наиболее широко для ... и ... используют Реакция бромирования происходит по схеме: ... с выделением
- 21.5. Для количественного определения препаратов ... ГФ IX и ГФ X рекомендуют ... метод, который основан на реакциях: Конец титрования при определении ... устанавливают по ... с помощью реакций: Тимол определяют путем Установившая избыток ... по Йодометрический и йодохлорметрический метод определения ... основан на реакциях: Фенолфталеин можно определить весовым методом после ... с помощью реакции: Другой способ определения фенолфталеина основан на ... по реакции:
- 21.6. Условия хранения зависят от Хранят препараты в ... таре, предохраняют от действия ..., так как Фенол и тимол хранят по списку Применяют фенолы ... в качестве ... средств; фенолфталеин обладает ... действием. ... % растворы фенола используют для Резорцин назначают при ... в виде ..., так как он Тимол вследствие ... используют для ... применения при ... и как ... средство. Его высшие дозы Тимол используют также как ... средство в ... практике. Фенол и крезол в ... практике используют в качестве Фенолфталеин назначают в виде ... (...) при

Глава 22. ПРЕПАРАТЫ АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

22.1. Ароматические кислоты — производные ароматических углеводородов, в бензольном ядре которых один или несколько атомов водорода замещены карбоксильными группами.

В качестве лекарственных препаратов и исходных продуктов получения различных производных наибольшее значение имеют ароматическая кислота бензойная и ароматическая оксикислота (фенолокислота) — салициловая:



Наличие карбоксильной группы в ароматическом ядре усиливает кислые свойства вещества, поэтому бензойная кислота более сильная ($K=6,3 \cdot 10^{-5}$), чем уксусная ($K=1,8 \cdot 10^{-5}$). Ввиду наличия кислых свойств бензойная кислота при взаимодействии со щелочами (едкими и углекислыми) способна образовывать соли.

Аналогичными свойствами обладает и кислота салициловая, однако наличие фенольного гидроксила в ее молекуле повышает константу диссоциации до $1,06 \cdot 10^{-3}$ и расширяет круг аналитических реакций, которые могут быть использованы для качественного и количественного анализа.

Ароматические кислоты, так же как неорганические и алифатические, оказывают антисептическое действие. Кислоты могут оказывать на ткани также раздражающее и прижигающее действие, связанное с образованием альбуминатов. Эффект зависит от степени диссоциации кислоты.

Натриевые соли бензойной и салициловой кислот в отличие от кислот легко растворимы в воде. В водных растворах они ведут себя как соли сильных оснований и слабых кислот, диссоциируя на ионы натрия и соответственно бензоат и салицилат ионы. Эти химические свойства солей используют для качественного и количественного анализа натрия бензоата и салицилата. Фармакологическое действие ароматических кислот и их солей идентично, однако улучшение растворимости уменьшает раздражающее действие натриевых солей по сравнению с кислотами. Поэтому соли назначают для приема внутрь.

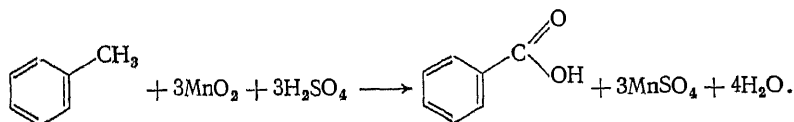
ПРЕПАРАТЫ БЕНЗОЙНОЙ И САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТ

22.2. В медицинской практике применяют как сами кислоты бензойную и салициловую, так и их натриевые соли.

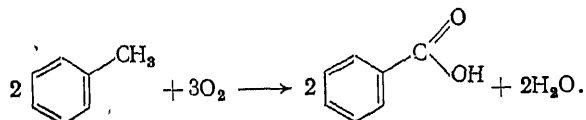
Небольшие количества ароматических кислот содержатся в ягодах, плодах, коре некоторых растений, а также в смолах, камедях, бальзамах. Бензойную кислоту можно получить из бензойной смолы, а салициловую — из гликозида салицина, содержащегося в коре ивы. Однако практического значения эти способы не имеют.

Кислоты бензойную и салициловую получают, используя общие способы синтеза ароматических кислот.

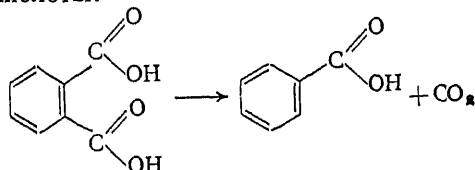
Современные способы получения кислоты бензойной основаны на окислении толуола различными окислителями: азотной кислотой, хромовой кислотой, бихроматом калия, двуокисью марганца:



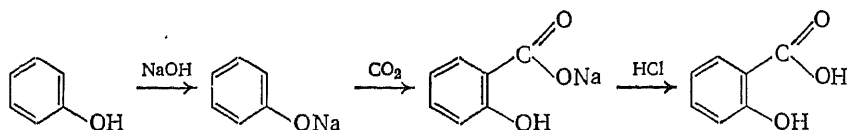
Известен также способ, основанный на окислении толуола кислородом воздуха (в жидкой фазе) по аналогичной схеме:



Бензойную кислоту можно получить также путем декарбоксилирования фталевой кислоты:

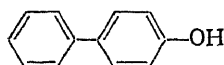


В химической промышленности салициловую кислоту получают в основном путем карбоксилирования фенола по реакции Кольбе—Шмидта:

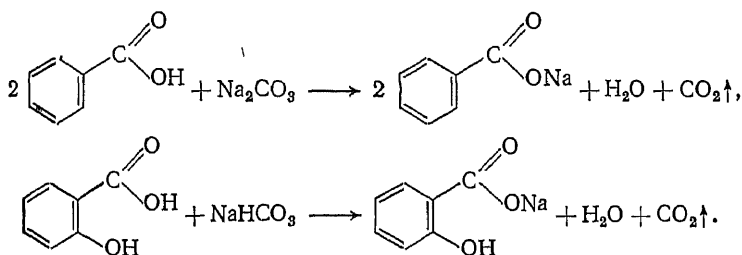


Выпаренную досуха смесь фенола с эквивалентным количеством едкого натра нагревают в автоклавах (130 °С) с углекислотой под давлением 4,5—5 атм. Продукт реакции растворяют в воде, подкисляют соляной кислотой и выделившуюся салициловую кислоту перекристаллизовывают.

Механизм реакции Кольбе—Шмидта заключается во внедрении (электрофильной атаке) углекислоты в бензольное ядро в *орто*- и *пара*-положения, активированные наличием фенолята. Важную роль в этом процессе играет природа щелочного катиона. Под действием фенолята калия карбонизация приводит к образованию смеси салициловой и *п*-оксибензойной кислот. В случае фенолята натрия получается в основном салициловая кислота. При получении салициловой кислоты могут образовываться также небольшие количества оксидифенила:



Натрия бензоат и натрия салицилат получают путем выпаривания досуха раствора соответствующей кислоты (бензойной или салициловой), нейтрализованной эквивалентным количеством карбоната или гидрокарбоната натрия:



Полученную соль перекристаллизовывают из спирта.

22.3. Препараты кислот бензойной и салициловой, а также их натриевых солей включены в ГФ X (табл. 53).

В физических свойствах фармакопейных препаратов кислот и их солей имеются как сходства, так и различия. Все они либо белые кристаллы, либо кристаллические порошки. Однако форма кристаллов у них различна (по форме кристаллов кислоты можно отличить от их натриевых солей).

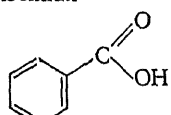
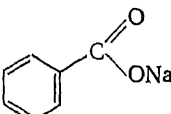
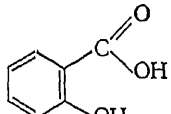
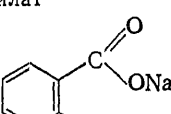
Кислоты бензойная и салициловая летучи с водяным паром и при осторожном нагревании возгоняются; отличить их можно по температуре плавления.

Кислоты мало растворимы в воде (растворимы в кипящей воде), легко растворимы в некоторых органических растворителях. Кислота салициловая в отличие от бензойной трудно растворима в хлороформе. Натриевые соли легко растворимы в воде и значительно труднее в органических растворителях (см. табл. 53).

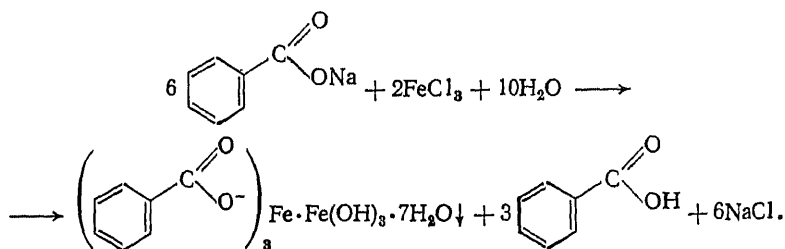
22.4. Кислота бензойная и натрия бензоат дают характерную реакцию с раствором хлорида окисного железа. Кислоту бензойную предварительно растворяют в 0,1 н. растворе едкого натра (реакция раствора должна быть нейтральной).

Таблица 53

Свойства препаратов ароматических кислот и их солей

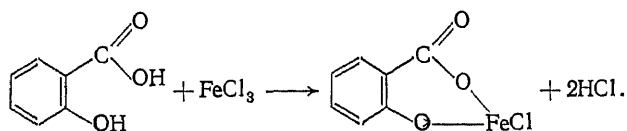
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Acidum benzoicum — кислота бензойная</p>  <p>(ГФ X, ст. 9)</p>	<p>Бесцветные игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок. Температура плавления 122—124,5 °С</p>	<p>Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире и бензоле. Растворим в жирных маслах.</p>
<p>Natrii benzoas — натрия бензоат</p>  <p>(ГФ X, ст. 424)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом, сладковато-соленого вкуса.</p>	<p>Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.</p>
<p>Acidum salicylicum — кислота салициловая</p>  <p>o-Оксибензойная кислота (ГФ X, ст. 21)</p>	<p>Белые мелкие игольчатые кристаллы или кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 158—161 °С.</p>	<p>Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, легко растворим в спирте, эфире, трудно — в хлороформе.</p>
<p>Natrii salicylas — натрия салицилат</p>  <p>(ГФ X, ст. 437)</p>	<p>Белый кристаллический порошок или мелкие чешуйки без запаха, сладковато-соленого вкуса.</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко — в глицерине, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире.</p>

В результате реакции образуется нерастворимый в воде основной бензоат железа розовато-желтого цвета.

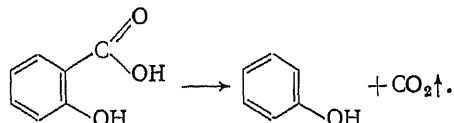


Для испытания подлинности кислоты салициловой и натрия салицилата также используют в качестве реактива раствор хлорида окисного железа. Однако в отличие от бензоатов салицилаты образуют сине-фиолетовое окрашивание, исчезающее от прибавления небольшого количества соляной кислоты и сохраняющееся в присутствии уксусной кислоты. Состав образующихся окрашенных соединений непостоянен.

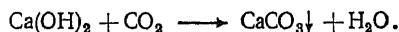
В присутствии избытка хлорида окисного железа реакция происходит по схеме:



При нагревании кислоты салициловой в жестких условиях или в присутствии сухих солей органических кислот (цитрата или ацетата натрия) происходит разложение с образованием фенола (запах) и углекислоты:



Образование углекислоты происходит и при нагревании кислоты салициловой с концентрированной серной кислотой. Углекислоту можно обнаружить по образованию опалесценции при пропускании выделяющегося газа через известковую воду:

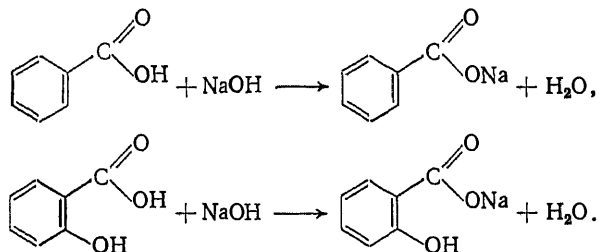


Салициловая кислота образует окрашенное в красный цвет соединение при действии раствором формальдегида в присутствии концентрированной серной кислоты.

Подлинность натриевых солей бензойной и салициловой кислот устанавливают по иону натрия (окраска бесцветного пламени в желтый цвет) и по выделению кислот после нейтрализации препаратов разведенной азотной кислотой. Выделившуюся кислоту отфильтровывают, промывают водой, сушат и идентифицируют по температуре плавления (120—124,5 °С у бензойной кислоты и 156—161 °С у салициловой).

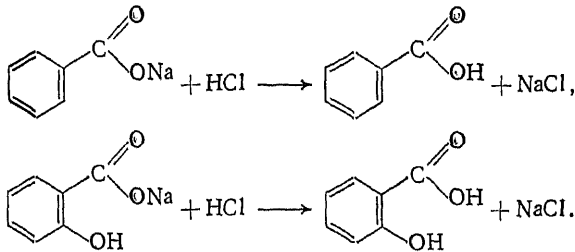
22.5. При испытании доброкачественности препаратов обнаруживают в них примеси исходных и промежуточных продуктов синтеза. Кислоту бензойную испытывают на наличие примесей восстанавливающих веществ, фталевой кислоты, а кислоту салициловую — на примеси оксидифенила, фенола, красящих веществ и других органических примесей. Основным испытанием доброкачественности натриевых солей является проверка щелочности или кислотности, а также прозрачности и цветности водных растворов.

Способы количественного определения бензойной и салициловой кислот по ГФ X основаны на нейтрализации. В качестве растворителя используют спирт (так как препараты плохо растворимы в воде). Спирт предварительно нейтрализуют по фенолфталеину и затем препарат титруют 0,1 н. раствором едкого натра с тем же индикатором:

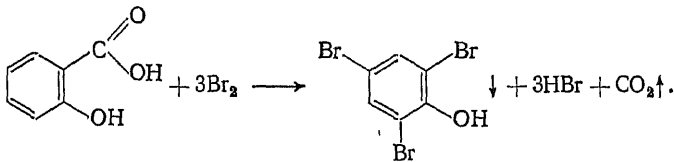


Натрия бензоат, натрия салицилат, как и другие соли сильных оснований и слабых кислот, количественно определяют путем нейтрализа-

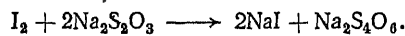
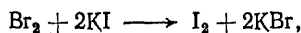
ции титрованным раствором соляной кислоты, используя смешанный индикатор (смесь равных количеств метилового оранжевого и метилевого синего). Титрование ведут в присутствии эфира, так как выделяющаяся кислота в водном растворе имеет рН 2,5—3,0 и может изменить окраску индикатора до наступления эквивалентной точки. Присутствие эфира предотвращает это явление, так как он извлекает бензойную (салициловую) кислоту.



Количественное определение кислоты салициловой и натрия салицилата можно выполнить также броматометрическим методом, так как эти препараты являются производными фенола:



Избыток брома затем определяют йодометрическим методом:



22.6. Хранят препараты в хорошо закупоренной таре, учитывая возможность возгонки кислоты бензойной и кислоты салициловой.

Применяют кислоты бензойную и салициловую наружно в качестве антисептических средств. При приеме внутрь кислота бензойная оказывает отхаркивающее действие. Однако в качестве отхаркивающего средства применяют растворимый в воде натрия бензоат (при бронхитах и других заболеваниях верхних дыхательных путей в микстурах по 0,2—0,5 г или внутривенно в виде 15% раствора). Натрия бензоат применяют также для исследования антитоксической функции печени.

Кислоту салициловую применяют в качестве антисептического и кератолитического средства, наружно, в виде спиртовых растворов, присыпок (2—5%), мазей и паст (1—10%).

Натрия салицилат оказывает противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. Назначают его для внутреннего применения по 0,5—1 г на прием при ревматизме, артритах, невралгиях, миалгиях, головных болях и т. д.

Текст-задание

22.1. Ароматические кислоты — производные ... В медицине в качестве .. используют ... и ... кислоты; их формулы: ... Ароматические кислоты в растворах проявляют ... свойства более активно, чем .., так как ... При взаимодействии с .. щелочами кислоты образуют ... Наличие ... гидроксила в молекуле салициловой кислоты повышает константу ... до ... и расширяет ... для .. анализа. Подобно ... ароматические кислоты оказывают ... действие, связанное с ... Натриевые соли ... кислот в отличие от ... легко растворимы в ... В .. растворах они ведут себя как ..., диссоциируя на ... Эти свойства солей используют для ... Фармакологическое действие солей .. подобно ... Однако улучшение растворимости ... по сравнению с .. позволяет ...

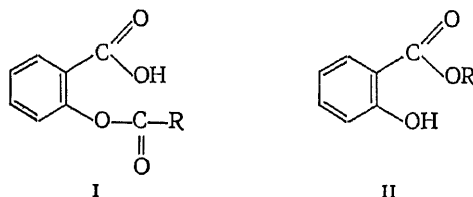
- 22.2. В медицине применяют ... Ароматические кислоты в ... количествах, содержатся в ... Их можно получить из ... , однако Получают ... кислоты, используя ... Кислоту бензойную синтезируют из ... путем ... по схеме: ... или по схеме: ... Ее можно также получить декарбоксилированием ... по схеме: ... Кислоту салициловую синтезируют из ... по реакции ... , схема которой: ... Процесс ведут в условиях ... , затем ... Механизм этого процесса основан на ... и зависит от ... При синтезе кислоты салициловой может образовываться ... Натриевые соли ... и ... кислот получают путем ... с помощью реакций: ...
- 22.3. В ГФ X включены препараты .. кислот ... (...), ... (...) и солей ... (...), ...(...), их формулы: ... По физическим свойствам они представляют собой ... кристаллы с различной формой ... Кислоты ... и ... летучи с ... и при ... возгоняются; отличить их можно по ... Кислоты мало растворимы в ... и легко растворимы в ... Натриевые соли легко растворимы в ... и мало растворимы в ...
- 22.4. Кислота бензойная и натрия бензоат дают ... реакцию с солями ... железа. Образуется ... осадок; уравнение этой реакции: ... Кислота салициловая и натрия салицилат с тем же реактивом образуют ... окрашивание, исчезающее от ... и сохраняющееся при Схема реакции: ... При нагревании кислоты салициловой в ... или в присутствии ... происходит разложение ... по реакции: Образующуюся углекислоту ... обнаруживают по ... с помощью реакции: ... Салициловая кислота при действии раствором формальдегида и ... приобретает ... окрашивание. Подлинность ... солей устанавливают по иону ... и по выделению ... после ... ; образовавшиеся ... идентифицируют ...
- 22.5. Доброкачественность препаратов устанавливают по содержанию ... Кислоту бензойную испытывают на ... , салициловую — на ... Натриевые соли проверяют на ... и на Способы количественного определения кислот по ГФ X основаны на ... растворов с помощью реакций: ... (индикатор ...). Натриевые соли ... и ... кислот определяют путем ... растворов с помощью реакций: ... (индикатор ...). Титруют в присутствии ... , который ... Кислоту ... и ее ... соль можно определить также броматометрическим методом по реакции: ... , так как эти препараты ...
- 22.6. Хранят препараты в ... таре, учитывая ... Применяют кислоты ... и ... наружно как ... Натрия бензоат применяют как ... при ... в виде ... по ... , а также для ... Кислоту салициловую назначают ... , как ... в виде ... Натрия салицилат оказывает ... действие, его назначают ... при ... по ... г.

Глава 23. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОЛОКИСЛОТ

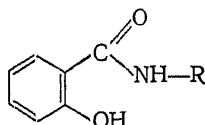
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

23.1. К этой группе могут быть отнесены препараты — производные сложных эфиров салициловой кислоты и производные амидов салициловой кислоты.

Салициловая кислота может образовывать сложные эфиры как с органическими кислотами I (за счет взаимодействия с фенольным гидроксильной группой), так и со спиртами или фенолами II (за счет взаимодействия с карбоксильной группой).

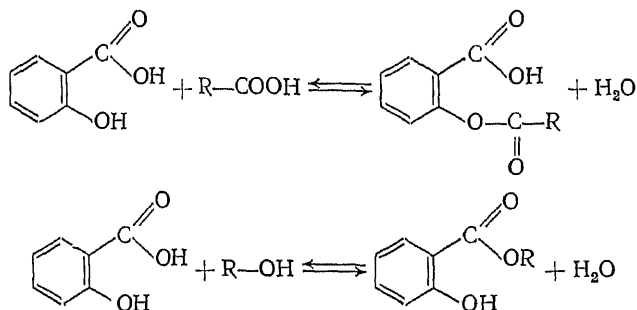


Препараты — производные амидов салициловой кислоты имеют общую формулу:



ПРЕПАРАТЫ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

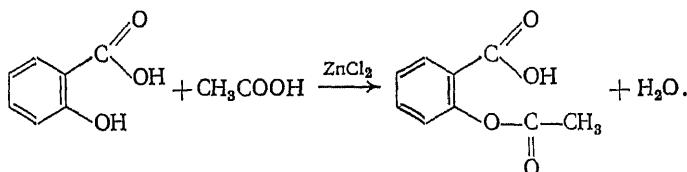
23.2. Наибольшее значение в медицине имеют три препарата, представляющие собой сложные эфиры салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая, метилсалицилат и фенилсалицилат. Способы получения и испытания этих препаратов основаны главным образом на двух обратимых химических процессах: этерификации и омылении (гидролиза).



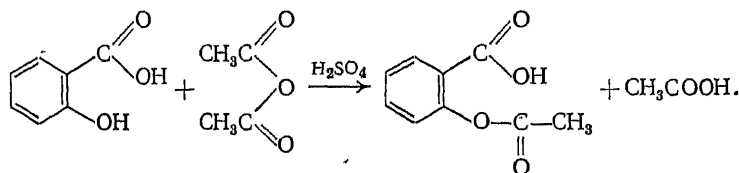
Реакция гидролитического расщепления играет важную роль в фармакологическом действии кислоты ацетилсалициловой и фенилсалицилата. Она происходит при хранении препаратов данной группы.

Для получения препаратов используют общие способы синтеза сложных эфиров, основанные на реакции этерификации.

Кислота ацетилсалициловая представляет сложный эфир, образующийся за счет взаимодействия фенольного гидроксила салициловой кислоты с уксусной кислотой (ацетилхлоридом). Водоотнимающим средством служит безводный хлорид цинка:

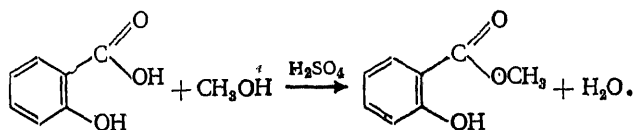


Промышленный способ получения ацетилсалициловой кислоты основан на нагревании смеси салициловой кислоты, уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты:



Метилсалицилат и фенилсалицилат представляют сложные эфиры, образующиеся при взаимодействии карбоксильной группы салициловой кислоты с метиловым спиртом или фенолом.

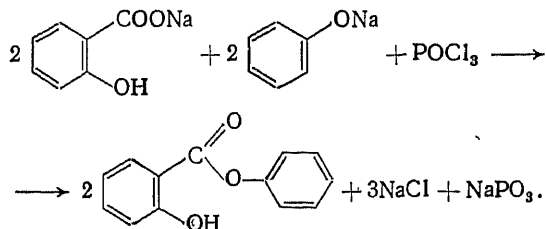
Метилсалицилат получают путем нагревания смеси салициловой кислоты с избытком метанола в присутствии концентрированной серной кислоты:



Избыток метанола отгоняют, промывают препарат водой от примесей исходных веществ и перегоняют в вакууме.

Фенилсалицилат был получен впервые в 1886 г. М. В. Ненцким в результате поисков препаратов, обладающих антисептическими свойствами, но не имеющих раздражающего действия салициловой кислоты и токсического действия фенола. Это было достигнуто путем блокирования фенольного гидроксила фенола и карбоксильной группы салициловой кислоты в сложноэфирную группу. «Принцип салол» позже неоднократно использовался для синтеза лекарственных веществ.

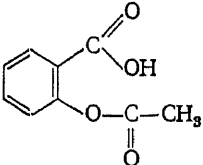
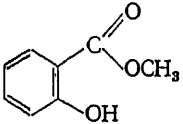
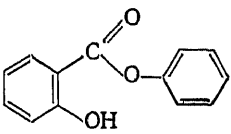
Фенилсалицилат получают, нагревая смесь салицилата натрия, фенолята натрия и хлорокиси фосфора:



Препарат перекристаллизовывают из спирта.

Таблица 54

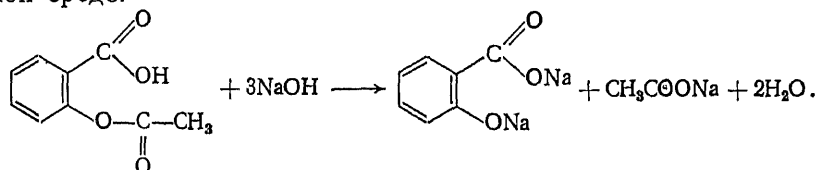
Свойства препаратов сложных эфиров салициловой кислоты

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Acidum acetylsalicylicum — кислота ацетилсалициловая</p>  <p>Салициловый эфир уксусной кислоты (ГФ X, ст. 3).</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом, слабокислого вкуса. Температура плавления 133—138 °С</p>	<p>Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе, эфире, растворах едких и углекислых щелочей</p>
<p>Methylis salicylas — метилсалицилат</p>  <p>Метилловый эфир салициловой кислоты (ГФ X, ст. 408)</p>	<p>Бесцветная или желтоватая жидкость с характерным сильным ароматическим запахом. Плотность 1,176—1,184. Показатель преломления 1,535—1,538</p>	<p>Очень мало растворим в воде, смешивается со спиртом и эфиром в любых соотношениях</p>
<p>Phenylii salicylas — фенилсалицилат</p>  <p>Фениловый эфир салициловой кислоты (ГФ X, ст. 523)</p>	<p>Белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Температура плавления 42—43 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и растворах едких щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко в эфире</p>

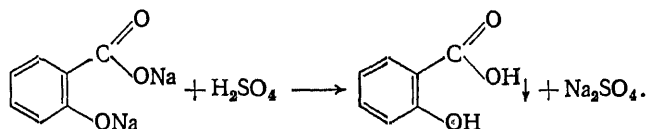
23.3. Все три препарата включены в ГФ X (табл. 54). По физическим свойствам они отличаются друг от друга. Кислота ацетилсалициловая и фенолсалицилат — твердые кристаллические вещества. Метилсалицилат — жидкость с характерным запахом. Фенолсалицилат характеризуется низкой температурой плавления (на 90 °C ниже, чем у кислоты ацетилсалициловой). Препараты практически нерастворимы или мало растворимы в воде, но растворимы в растворах едких щелочей, спирте и в других органических растворителях (см. табл. 54).

Для испытания подлинности препаратов используют реакцию гидролиза в кислой или щелочной среде с последующей идентификацией продуктов гидролиза.

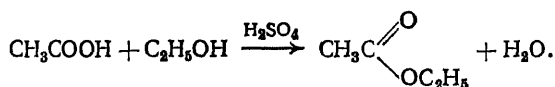
Кислоту ацетилсалициловую по ГФ X подвергают гидролизу в щелочной среде:



Затем подкисляют разведенной серной кислотой и наблюдают образование белого кристаллического осадка салициловой кислоты:



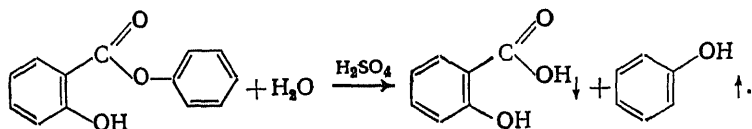
К раствору ацетата натрия прибавляют спирт и концентрированную серную кислоту; образуется уксусноэтиловый эфир, имеющий характерный запах:



Салициловую кислоту, содержащуюся в осадке, затем идентифицируют с помощью хлорида окисного железа по образованию фиолетового окрашивания (с. 169).

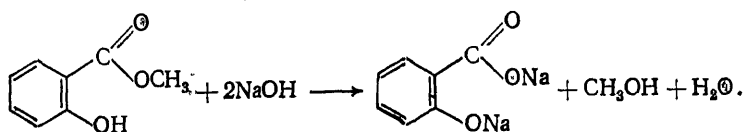
Кислоту ацетилсалициловую можно подвергнуть и кислому гидролизу. При добавлении концентрированной серной кислоты и воды ощущается запах уксусной кислоты. Если затем добавить к смеси раствор формальдегида, то появляется розовое окрашивание (цветная реакция на салициловую кислоту).

Аналогично устанавливают подлинность фенолсалицилата и метилсалицилата по ГФ X. При добавлении к фенолсалицилату концентрированной серной кислоты и воды ощущается запах фенола:

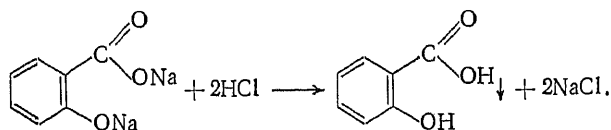


Выделяющуюся салициловую кислоту идентифицируют по образованию розовой окраски от прибавления раствора формальдегида.

Метилсалицилат подвергают щелочному гидролизу:



Затем подкисляют разведенной соляной кислотой:



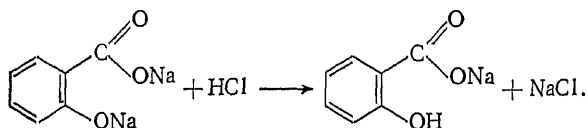
Осадок салициловой кислоты отфильтровывают, промывают водой, сушат и устанавливают температуру плавления (156—161 °С).

Фенилсалицилат и метилсалицилат отличаются от кислоты ацетилсалициловой наличием в молекулах незамещенного фенольного гидроксила. Поэтому эти два препарата можно идентифицировать по образованию фиолетового окрашивания после добавления к водному или спиртовому растворам капли раствора хлорида окисного железа. Кислота ацетилсалициловая (не содержащая примеси салициловой кислоты) этой реакции не дает.

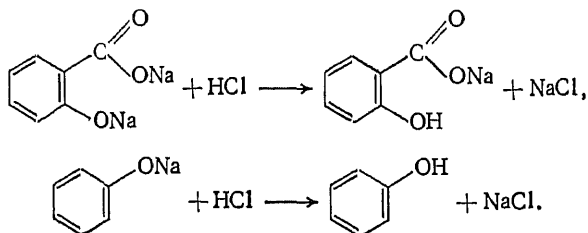
23.4. При испытании доброкачественности обнаруживают наличие в препаратах исходных продуктов синтеза или других примесей. Например, кислота ацетилсалициловая не должна содержать более 0,05% примеси салициловой кислоты. Метилсалицилат проверяют на наличие допустимых пределов примесей летучих эфирных масел, кислот, углеводородов и воды, а фенилсалицилат на примеси салициловой кислоты, салицилата натрия и фенола.

Для количественного определения всех трех препаратов могут быть использованы реакции щелочного гидролиза. Для определения берут избыток 0,5 н. раствора едкого натра и гидролизуют препараты при нагревании на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Затем избыток титрованного раствора щелочи оттитровывают 0,5 н. раствором соляной кислоты. ГФ X рекомендует этот метод для определения метилсалицилата и фенилсалицилата.

Избыток щелочи и продукт щелочного гидролиза метилсалицилата оттитровывают с индикатором фенолфталеином:

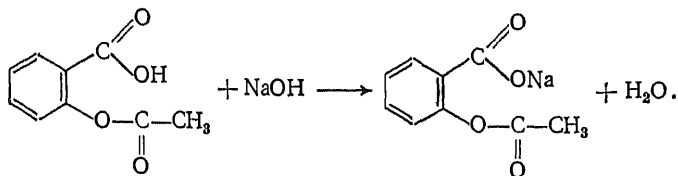


Избыток щелочи и продукты гидролиза фенилсалицилата титруют с индикатором бромкрезоловым пурпуровым:



Следовательно, продукты гидролиза нейтрализуются до образования натрия салицилата, который имеет нейтральную реакцию по отношению к фенолфталеину и бромкрезоловому пурпуровому. Аналогичным путем можно выполнить количественное определение кислоты ацетилсалициловой.

Для определения кислоты ацетилсалициловой ГФ X рекомендован способ, основанный на нейтрализации препарата без предварительного гидролиза.



Чтобы не допустить гидролиза, препарат растворяют в нейтрализованном и охлажденном до 8—10 °С спирте (индикатор фенолфталеин).

23.5. Хранят препараты в хорошо укушенной таре, а фенолсалицилат и метилсалицилат предохраняют от действия света. Такие условия хранения дают возможность предотвратить процесс гидролиза препаратов. Кислота ацетилсалициловая гидролизуется в водных растворах и при хранении во влажном месте.

По фармакологическому действию препараты сходны с исходным продуктом синтеза — салициловой кислотой. Кислота ацетилсалициловая действует подобно натрия салицилату, но отличается меньшим раздражающим действием, так как «закрит» фенольный гидроксил. Ее применяют внутрь в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день. В кислой среде желудочного сока и щелочной среде кишечного сока происходит постепенный гидролиз препарата.

Метилсалицилат назначают в качестве противоревматического, противовоспалительного и болеутоляющего средства для наружного применения в виде втираний (иногда в смеси с хлороформом и жирными маслами).

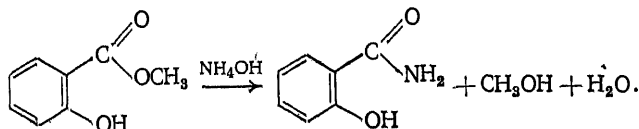
Фенолсалицилат применяют внутрь в качестве антисептического средства при заболеваниях кишечника и мочевых путей по 0,3—0,5 г 3—4 раза в день. Действие препарата основано на постепенном гидролизе в щелочной среде кишечника. Выделяющиеся при этом малые количества салициловой кислоты и фенола не раздражают кишечник, а проявляют антисептическое действие на кишечную флору и флору мочевых путей.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ АМИДА САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

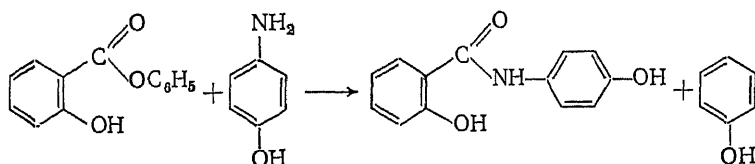
23.6. В ГФ X включены два препарата этой группы: салициламид и оксафенамид. Способы их получения основаны на введении в молекулу сложных эфиров салициловой кислоты азотсодержащих радикалов. В основе способов испытаний использованы реакции обнаружения фенольного гидроксила в молекуле, а также гидролитическое расщепление препаратов в щелочной или в кислой среде.

Исходными продуктами для получения препаратов — производных амида салициловой кислоты являются сложные эфиры салициловой кислоты (метилсалицилат и фенолсалицилат), рассмотренные в предыдущем разделе.

Салициламид получают действием 25% раствора аммиака на метилсалицилат по схеме:



Для получения оксафенамида фенолсалицилат сплавляют с *n*-аминофенолом:



23.7. По свойствам препараты — производные салициламида представляют белые вещества (оксафенамид может иметь оттенок). Салициламид, как и салициловая кислота, при нагревании возгоняется. Оба препарата очень мало растворимы или нерастворимы в воде, растворимы в спирте (табл. 55).

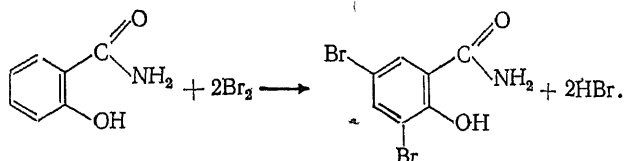
Т а б л и ц а 55

Свойства препаратов — производных салициламида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Salicylamidum — салициламид</p> <p>Амид салициловой кислоты (ГФ X, ст. 590)</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 140—142 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, растворим в спирте, эфире, мало растворим в хлороформе</p>
<p>Oxaphenamidum — оксафенамид</p> <p><i>n</i>-Оксифенилсалициламид (ГФ, X, ст. 489)</p>	<p>Белый или белый с лиловато-серым оттенком порошок без запаха. Температура плавления 175—178 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте и растворах щелочей, трудно растворим в эфире</p>

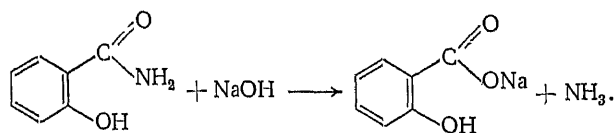
Подлинность препаратов устанавливают с помощью общей реакции на фенольный гидроксил, действуя раствором хлорида окисного железа. Учитывая растворимость препаратов, для испытания салициламида берут водное извлечение, а для оксафенамида — спиртовой раствор. В результате реакции оба препарата образуют красно-фиолетовое окрашивание.

Наличие фенольного гидроксила в молекуле салициламида подтверждают также по образованию дибромпроизводного:

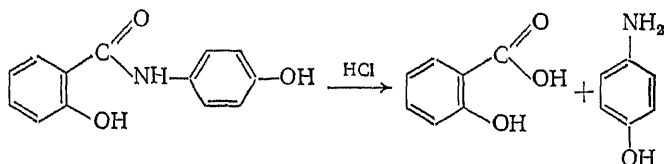


Для качественного и количественного анализа препаратов используют реакцию гидролиза в щелочной или кислой среде. Амидную группу обнаруживают по выделению аммиака (запах, изменение окраски

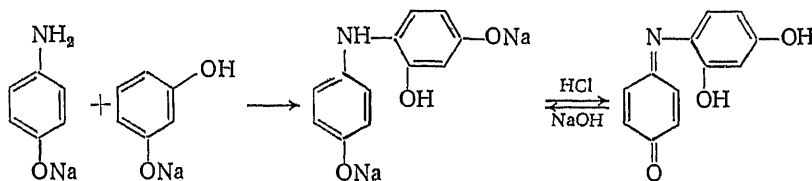
красной лакмусовой бумаги) при кипячении салициламида в 30% растворе едкого натра.



Для испытания подлинности оксафенамида используют реакцию гидролиза в кислой среде, в результате которой образуются *n*-аминофенол и салициловая кислота:



Выделившийся *n*-аминофенол затем идентифицируют по цветной реакции с резорцинатом натрия в щелочной среде:



Образуется индофенолят, окрашенный в синий цвет, переходящий в кислой среде в красного цвета индофенол. При выполнении реакции по методике ГФ X наблюдается красно-фиолетовое окрашивание.

23.8. Исходные продукты получения могут быть источниками примесей в препарате. Например, ГФ X рекомендует обнаруживать примесь *n*-аминофенола в водном извлечении из оксафенамида (без предварительного гидролиза препарата).

Количественное определение обоих препаратов по ГФ X проводят по содержанию азота (с. 117). Методики определения различаются степенью разрушения молекул. Салициламид разрушают в колбе Кьельдаля действием 30% раствора едкого натра (щелочной гидролиз амидной группы). Образующийся аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты. Оксафенамид подвергают полной минерализации (действуя смесью сульфатов калия, меди и концентрированной серной кислотой) до образования сульфата аммония. После этого действуют 30% раствором едкого натра и количественно отгоняют выделившийся аммиак в приемник (далее поступают как указано на с. 117).

23.9. Хранят препараты в хорошо укупореженной таре, в защищенном от света месте, чтобы не допустить разложения препаратов и учитывая способность салициламида возгоняться.

Применяют салициламид в качестве противоревматического, противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего средства. По характеру фармакологического действия близок к ацетилсалициловой кислоте. Однако он гидролизуется в организме с образованием салициловой кислоты в меньшей степени, чем ацетилсалициловая кислота. Назначают по 0,25—0,5 г.

Оксафенамид применяют как желчегонное средство в таблетках по 0,25—0,5 г 3 раза в день в течение 15—20 дней.

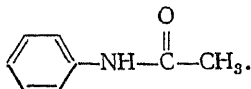
Текст-задание

- 23 1. К производным фенолоксилот можно отнести ... и ... Салициловая кислота образует ... эфиры с ... (имеющие общую формулу ...) и со ... или .. (с общей формулой: ...). Общая формула амидов ... кислоты: ...
- 23 2. Из препаратов сложных эфиров ... наибольшее значение имеют: ... Способы их получения и испытания основаны на процессах ... и ..., общая схема которых: ... Эти процессы имеют значение и для ...
Кислота ацетилсалициловая представляет собой ...; ее получают из ... и ... по схеме: ... Промышленный способ ее получения основан на ... по схеме: ... Метилсалицилат и фенолсалицилат образуются при ... Метилсалицилат синтезируют из ... и ... по реакции: ... Фенолсалицилат впервые получен ... в результате ... Это было достигнуто путем ... и получило название «принципа» ..., который затем был применен для ... Получают фенолсалицилат из ... по реакции: ...
- 23 3. В ГФ Х включены препараты ... (...). ... (...), их формулы: ..., рациональные названия ... По физическим свойствам они ... Метилсалицилат представляет ..., а фенолсалицилат отличается ... Препараты растворимы в ..., нерастворимы или мало растворимы в ... Для испытания подлинности используют реакцию ... с последующей ... Кислоту ацетилсалициловую гидролизуют в ... среде по схеме: ..., затем идентифицируют ... и ... реакциями: ... После гидролиза в кислой среде обнаруживают ... и ... по ... Фенолсалицилат идентифицируют, действуя ... кислотой по реакции: ... Метилсалицилат гидролизуют в ... среде, затем действуют ... В результате реакций: ... выделяется ... Фенолсалицилат и метилсалицилат в отличие от ... идентифицируют по реакции с ... ввиду наличия в молекулах ...
- 23 4. Добрачность препаратов устанавливают по ... Кислота ацетилсалициловая не должна содержать более ... % примеси ..., метилсалицилат ..., фенолсалицилат ... Для количественного определения трех указанных препаратов используют ..., методика которого ... Эту методику ГФ Х рекомендует для ... Избыток щелочи и продукты ... гидролиза (... и ...) оттитровывают с индикаторами ... и ... Происходят реакции: ..., т. е. продукты гидролиза нейтрализуются до ..., который ... ГФ Х для определения кислоты ацетилсалициловой рекомендует ... по реакции: ... (индикатор ...). Чтобы не допустить ..., определение выполняют ...
- 23 5. Хранят препараты в ... таре, предохраняют от ... чтобы не происходил ... По фармакологическому действию препараты сходны с ..., но отличается ..., так как ... Ее применяют как ... средство по ... Метилсалицилат в отличие от ... назначают только ..., в качестве ... средства. Фенолсалицилат применяют ... как ... средство при ... по ... Действие его основано на ...; выделяющиеся ... оказывают ... действие на ...
- 23 6. Из производных амида — кислоты в ГФ Х включены: ... (...) и ... (...). Способы их получения основаны на ..., а способы испытаний — на обнаружении ... после расщепления в ... или ... среде. Исходными продуктами синтеза служат ... Салициламид получают действием ... по схеме: ... Для получения оксафенамида сплавляют ... по схеме: ...
- 23 7. По физическим свойствам препараты — ...; салициламид (подобно ...) при нагревании ... Растворимость — в воде ..., в органических растворителях ... Подлинность препаратов устанавливают реакцией на ... с ..., используя ... растворы. Наличие ... подтверждают также по ... реакцией: ... Для ... анализа используют реакцию ... в ... среде. Амидную группу обнаруживают по ... с помощью реакции: ... Подлинность оксафенамида устанавливают по реакции ... в ... среде, образуется ... по схеме: ... Образовавшийся ... идентифицируют реакцией с ... по схеме: ... Получается ... окрашенный в ... цвет, переходящий в ...
- 23 8. Источниками примесей в препаратах могут быть ... Например, в оксафенамиде обнаруживают примесь ... Количественное определение обоих препаратов основано на ... Различие методик заключается в ... Салициламид разрушают действием ... и выделившийся ... отгоняют в ... Оксафенамид вначале подвергают ... до образования ..., а затем ... Химизм первого способа: ..., второго: ...
- 23 9. Хранят препараты в ... таре, в ... месте, чтобы не допустить ... учитывая ... Применяют салициламид как ... средство, подобно ... Однако в отличие от ... он в организме ... Назначают по ... Оксафенамид применяют как ... средство по ... в течение ... дней.

Глава 24. АЦЕТАМИНОПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

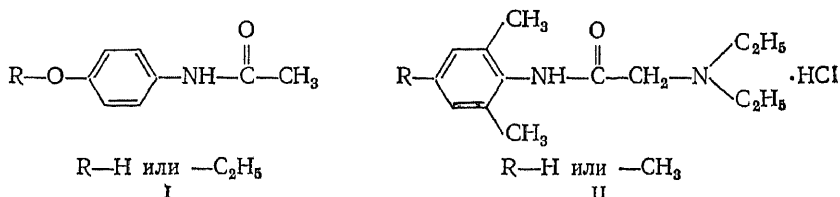
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

24.1. Эта группа лекарственных препаратов является производными ацетанилида:



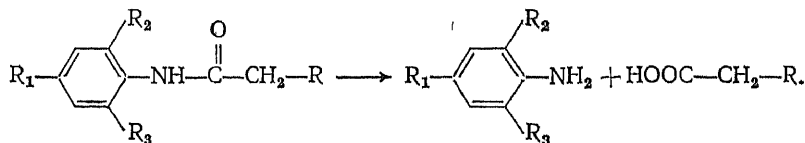
Ацетанилид применялся в медицинской практике как жаропонижающее средство под названием антифебрин, но вследствие высокой токсичности потерял свое значение.

По химической структуре и фармакологическому действию ацетаминопроизводные ароматического ряда можно разделить на производные *n*-аминофенола I и производные диалкиламилоацетанилида II:



Как следует из общих формул, в химической структуре препаратов существует различие. Производные I в *para*-положении по отношению к ацетаминогруппе содержат оксигруппу, т. е. являются ацетилированными производными *n*-аминофенола. Подобно ацетанилиду препараты этой группы обладают жаропонижающим, болеутоляющим действием и значительно меньшей токсичностью, чем ацетанилид. Производные II, помимо алкильных радикалов в бензольном ядре, содержат диэтиламинную группу в боковой цепи, т. е. являются производными диэтиламиноацетанилида. Наличие диэтиламиноалкильной группы определяет характер фармакологического местноанестезирующего действия этих препаратов.

Несмотря на различие химического строения в способах исследования препаратов имеются некоторые общие черты. Так, в частности, для испытания на подлинность и количественного определения всех ацетаминопроизводных широко используют реакцию гидролиза в кислой или в щелочной среде с последующей идентификацией или определением продуктов гидролиза:



Выделившиеся первичные ароматические амины идентифицируют по образованию азокрасителей, а количественно определяют нитритометрическим методом (по образованию диазосоединений). Для качественного и количественного анализа производных *n*-аминофенола используют наличие в молекуле оксигруппы и аминогруппы. Препараты — производные диалкиламилоацетанилида являются гидрохлоридами. Наличие связанной соляной кислоты обуславливает растворимость препаратов в воде и позволяет количественно их определять (но не по фармакологически активной части молекулы).

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ *n*-АМИНОФЕНОЛА

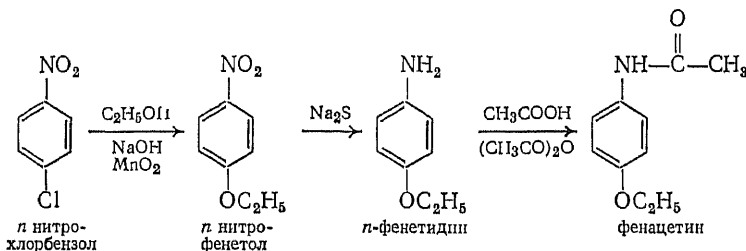
24.2 Производные *n*-аминофенола в основе химической структуры содержат молекулу анилина. Известно, что анилин, являясь очень токсичным метгемоглобинообразующим веществом, вместе с тем обладает способностью снижать температуру тела. Меньшую токсичность имеет ацетилированный анилин — ацетанилид

Однако длительное применение ацетанилида может вызвать отравление, что послужило основанием для отказа от его использования в медицине

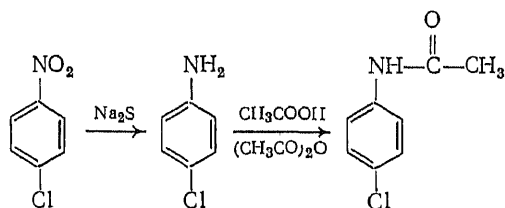
Установлено, что образовавшийся в результате гидролиза ацетанилида анилин окисляется в организме до *n*-аминофенола. Этот процесс можно рассматривать как защитную реакцию организма, так как *n*-аминофенол менее токсичен и сравнительно легко выводится с мочой через почки

На основе изучения физиологического действия производных *n*-аминофенола были созданы малотоксичные препараты фенацетин и парацетамол. Отыскание новых лекарственных средств путем исследования продуктов превращения анилина в организме стало известно под названием «**п р и н ц и п а ф е н а ц е т и н а**». Этот принцип широко используется для создания новых лекарственных препаратов.

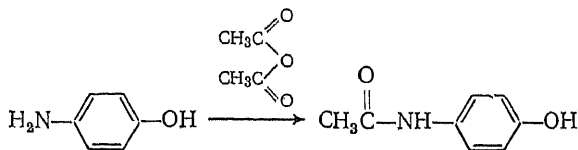
24.3. Синтез фенацетина осуществляют из *n*-нитрохлорбензола по следующей схеме:



В процессе синтеза *n*-нитрохлорбензол этоксилируется на 95%. Оставшиеся 5% гидрируются и ацетируются, образуя весьма токсичное вещество — *n*-хлорацетанилид



Синтез парацетамола выполняется путем ацетилирования *n*-аминофенола:



Фенацетин и парацетамол включены в ГФ X (табл. 56)

По физическим свойствам и растворимости препараты весьма сходны (см. табл. 56). Они представляют собой белые кристаллические вещества, без запаха, плохо растворимые в воде, растворимые в спирте.

Некоторые отличия растворимости парацетамола (в воде и раство-

Таблица 56

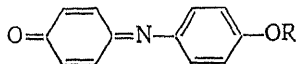
Свойства препаратов — производных *p*-аминофенола

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Phenacetinum — фенацетин</p> <chem>CC(=O)Nc1ccc(OCC)cc1</chem> <p>1-Этоксип-4-ацетаминобензол (ГФ X, ст. 509)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. Температура плавления 134—136 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, трудно — в кипящей воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Paracetamolum — парацетамол</p> <chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem> <p><i>p</i>-Ацетаминифенол (ГФ X, ст. 505)</p>	<p>Белый или белый с кремоватым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 168—172 °С</p>	<p>Трудно растворим в воде, легко — в спирте, растворим в эцетоне и растворах едких щелочей, практически нерастворим в эфире</p>

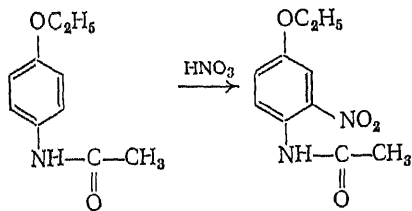
рах едких щелочей) обусловлено наличием в молекуле свободного фенольного гидроксипла.

24.4. Различие в химической структуре позволяет использовать цветную реакцию на фенольный гидроксил с раствором хлорида окисного железа для испытания подлинности парацетамола, в присутствии которого возникает сине-фиолетовое окрашивание. Фенацетин этой реакции не даст.

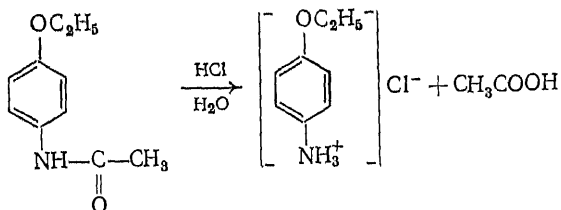
Оба препарата образуют окрашенные соединения с раствором бихромата калия и разведенной соляной кислотой. В присутствии парацетамола появляется неизменяющееся фиолетовое окрашивание. В случае фенацетина фиолетовое окрашивание переходит в вишнево-красное. Реакция основана на образовании производного индофенола:

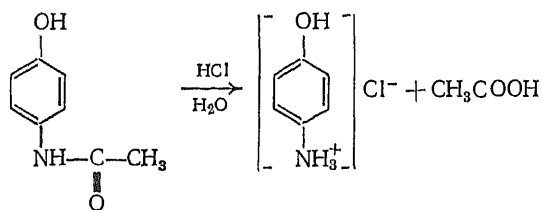


При действии разведенной азотной кислотой раствор фенацетина окрашивается в желтый цвет, затем выпадает желтый осадок 3-нитро-4-ацетаминифенола:



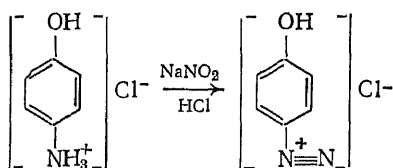
Оба препарата при кипячении с разведенной соляной кислотой выделяют уксусную кислоту, которую можно обнаружить по запаху (процесс обратный синтезу):



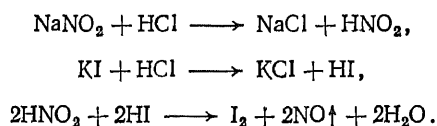


Указанная реакция кислотного гидролиза использована для различных способов количественного определения препаратов. Известен способ количественного определения фенаcetина, основанный на кислотном гидролизе и последующем титровании смеси избытка соляной кислоты и выделившейся при гидролизе уксусной кислоты.

По ГФ X фенаcetин количественно не определяют, а продукт кислотного гидролиза парацетамола — *n*-аминофенол количественно определяют нитритометрическим методом:



Избыток нитрита натрия устанавливают потенциометрически или с помощью йодкрахмальной бумаги, которая синее от выделившегося йода:



24.5. Препараты подвергают тщательному контролю на доброкачественность. В фенаcetине обнаруживают допустимые количества примеси ацетанилида (по образованию бромпроизводного *n*-фенетидина), *n*-хлор-ацетанилида (по иону хлора после разрушения органической части молекулы), *n*-фенетидина (по образованию окрашенного продукта окисления). В парацетамоле нитритометрическим методом устанавливают содержание примеси свободного *n*-аминофенола.

Хранят фенаcetин и парацетамол по списку Б в хорошо закупоренной таре. Парацетамол предохраняют от действия света, чтобы не допустить гидролиза.

Применяют фенаcetин и парацетамол в качестве жаропонижающих и болеутоляющих средств. Назначают при невралгиях, головной боли, воспалительных заболеваниях (в порошках и таблетках) как индивидуально, так и в сочетании с другими анальгезирующими средствами.

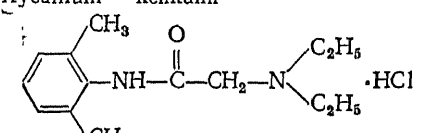
Высшие дозы (внутрь): разовая 0,5 г, суточная 1,5 г.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЛКИЛАМИНОАЦЕТАНИЛИДА

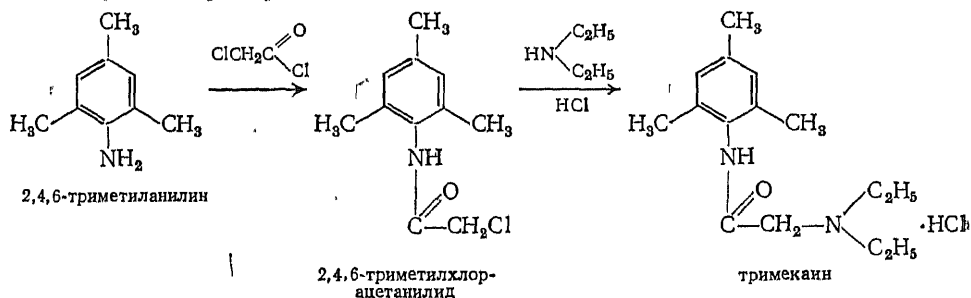
24.6. Из производных диалкиламиноацетанилида в медицинской практике применяют тримекаин и ксикаин, которые отличаются друг от друга только количеством метильных групп в бензольном ядре (табл. 57). Сходство в химическом строении обуславливает общность способов получения, свойств, испытаний и применения этих препаратов.

Таблица 57

Свойства препаратов — производных диалкиламиноацетанилида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Тримесацин — тримесацин</p>  <p>Диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида гидрохлорид</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 136—137 °С</p>	<p>Легко растворим в воде и в спирте, нерастворим в эфире</p>
<p>Хусацин — ксиацин</p>  <p>Диэтиламино-2,6-диметилацетанилида гидрохлорид</p>	<p>Белый или желтоватый кристаллический порошок, горький на вкус. Температура плавления 128—129 °С</p>	<p>Легко растворим в воде и в спирте, нерастворим в эфире</p>

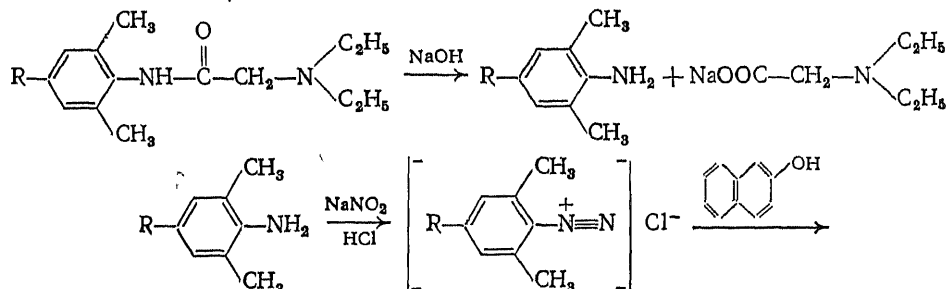
Получают препараты по общей схеме:

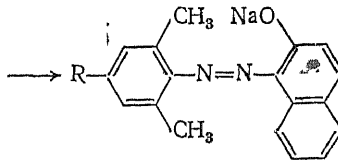


Совершенно идентично синтезируют ксиацин из 2,6-диметиланилина.

Ввиду сходства химической структуры физические свойства препаратов практически полностью идентичны (см. табл. 57). Они представляют собой белые кристаллические вещества, легко растворимые в воде и в спирте, нерастворимые в эфире.

24.7. При нагревании препаратов с растворами щелочей или кислот образуются исходные продукты синтеза — соответственно 2,4,6-триметиланилин и 2,6-диметиланилин, которые дают реакции диазотирования и образования азокрасителя, характерные для первичных ароматических аминов:





Для количественной оценки препаратов используют наличие в молекуле связанной соляной кислоты. Определяют либо путем нейтрализации спиртовых растворов препаратов (индикатор фенолфталеин), либо аргентометрически (по иону хлора).

24.8. Хранят препараты с предосторожностью по списку Б.

Применяют в качестве местноанестезирующих средств. Местноанестезирующее действие обусловлено наличием диэтиламинной группы в молекулах препаратов. Такая же группа содержится в молекулах препаратов, производных сложных эфиров парааминобензойной (новокаин, дикаин), цинхониновой (совкаин) кислот (с. 209, 290), обладающих местноанестезирующим действием. Тримекаин и ксикаин действуют быстрее, сильнее и продолжительнее, чем новокаин. Важным достоинством этих препаратов является отсутствие антисульфаниламидного действия (с. 196), поскольку они не являются производными парааминобензойной кислоты.

Назначают тримекаин и ксикаин для инфильтрационной (0,25—0,5% растворы) и проводниковой (1—2% растворы) анестезии.

Текст-задание

24.1. Ацетаминопроизводные препараты ароматического ряда содержат в молекуле ... (его формула ...), который применялся как ... По химической структуре и ... действию эти препараты можно разделить на ... и ..., общие формулы которых ... Различие в химической структуре заключается в ..., по фармакологическому действию они представляют ...

Для испытаний ацетаминопроизводных используют реакцию ... в ... среде, выделившиеся ... идентифицируют по ... Для ... анализа производных *n*-аминофенола используют ..., а для испытаний диалкиламиноацетанилидов наличие ..., которая позволяет ...

24.2 Производные *n*-аминофенола в основе структуры имеют ..., который обладает ... действием, но является ... Меньшей токсичностью отличается ..., однако ... Установлено, что анилин, образовавшийся при ..., превращается в организме в ... Этот процесс является ... реакцией организма. На основе изучения ... действия производных ... были созданы препараты ... и ... Отыскание новых препаратов путем ... известно под названием «принципа» ..., который используют для ...

24.3. Синтез фенацетина осуществляют из ... по схеме: ... *n*-Нитрохлорбензол частично (около ... %) превращается в ... по схеме: ... Синтез парацетамола выполняют путем ... или ... по схеме: ... Фенацетин (...) и парацетамол (...) включены в ..., их химические формулы: ..., рациональные названия ... Они представляют собой ..., плохо растворимые в ..., растворимые в ... Отличие в растворимости ... обусловлено ...

24.4. Наличие в молекуле парацетамола ... гидроксила может быть использовано для ... с помощью раствора ...; образуется ... Фенацетин в этих условиях ... Оба препарата образуют окрашенные продукты с бихроматом калия ..., парацетамол ... цвета, а фенацетин ... цвета. Реакция основана на образовании ..., формула которого ... При действии на фенацетин ... кислотой появляется ... осадок ... в результате реакции: ... При кипячении с ... кислотой препараты выделяют ..., которую обнаруживают по ... (процесс ...); его схема: ... Этот процесс используют и для ... препаратов. Определение фенацетина основано на ... гидролизе и последующем ... с помощью реакций: ... По ГФ X парацетамол определяют после ... гидролиза ... методом, по схеме: ... (индикатор ...).

24.5. При испытании доброкачественности в фенацетине обнаруживают примеси ... с помощью реакций ..., а в парацетамоле ... методом устанавливают примесь ... Хранят препараты по списку ... в ... таре. Парацетамол предохраняют от ..., чтобы ... Применяют препараты в качестве ... средств при ... в виде ... Высшие дозы ...

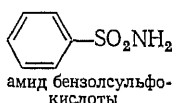
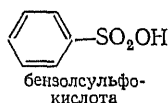
24.6. Из производных диалкиламиноацетанилида применяют препараты ... (...) и ... (...), отличающиеся только ... Это обуславливает общность ... Получают

- тримеканин из ... по схеме: ..., а ксикаин из ... по схеме: ... По физическим свойствам препараты ... идентичны ввиду Они представляют собой ... вещества, легко растворимые в ... и нерастворимые в
- 24.7. При нагревании препаратов с растворами ... образуются соответственно ... и ... (продукты ...), которые дают реакции по схеме: ... Для количественной оценки используют Определяют либо путем ... по реакции: ... , либо ... методом по реакции:
- 24.8. Хранят препараты по списку Применяют в качестве ... Действие препаратов обусловлено наличием ... группы, которая имеется также в молекулах ... , обладающих ... действием. Тримеканин и ксикаин действуют более ... , чем Кроме того, у них отсутствует ... , так как они ... Назначают препараты для ... (... % растворы) и ... (... % растворы) анестезии.

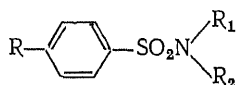
Глава 25. АМИДИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОКИСЛОТ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

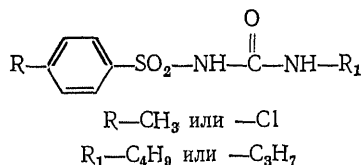
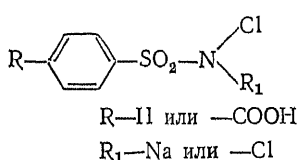
25.1. Препараты этой группы являются производными амида бензолсульфо-кислоты:



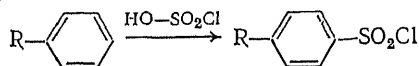
Общая формула производных амидов сульфокислот может быть представлена следующим образом:



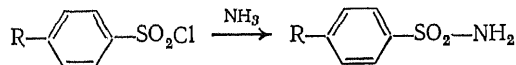
По химической структуре препараты данной группы подразделяют на хлорпроизводные амидов сульфокислоты I и производные алкилуресидов сульфокислот II:



В основе синтеза амидированных производных сульфокислот, а также сульфаниламидных препаратов использован единый общий принцип, основанный на взаимодействии ароматических углеводов с хлорангидридом серной кислоты:



Затем на сульфохлорид действуют аммиаком или аминопроизводным:

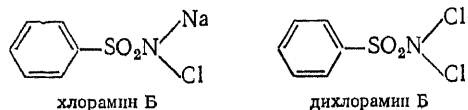


Полученное производное амида бензолсульфо-кислоты служит промежуточным продуктом синтеза всех амидированных производных сульфокислот.

ПРЕПАРАТЫ ХЛОРПРОИЗВОДНЫХ АМИДОВ СУЛЬФОКИСЛОТ

25.2. К этой группе препаратов относятся моно- и дихлорзамещенные амиды сульфокислот. Они обладают способностью легко отщеплять атомы «активного хлора», который проявляет окислительные свойства.

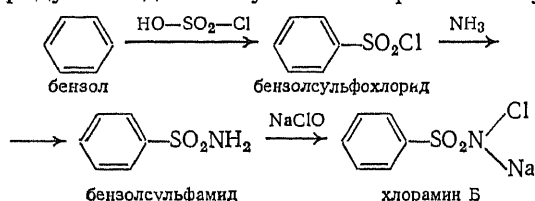
В нашей стране химическая промышленность выпускает хлорамины, представляющие моно- и дихлорзамещенные амида сульфобензойной кислоты: хлорамин Б и дихлорамин Б. Буквенные обозначения указывают на то, что исходным продуктом получения препаратов является бензол. За рубежом получают также хлорамины из толуола (хлорамин Т и дихлорамин Т).



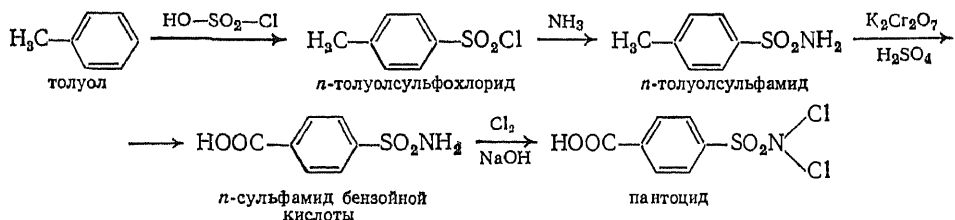
Хлорамин Б и дихлорамин Б различаются количеством активного хлора. Медицинское применение имеет хлорамин Б (более устойчив при хранении) и пантоцид. Последний представляет собой производное дихлорамина. Это более стойкий препарат вследствие наличия в молекуле карбоксильной группы.

253. Для синтеза хлораминов и пантоцида используют рассмотренный выше общий способ, основанный на предварительном получении амида бензолсульфокислоты, который затем хлорируют с помощью гипохлорита натрия.

Исходным продуктом для получения хлорамина служит бензол:



Пантоцид получают из толуола:



Хлорамин Б включен в ГФ IX, а пантоцид в ГФ X (табл. 58).

Препараты хлорпроизводных амидов сульфокислот представляют собой белые вещества со слабым запахом хлора. Пантоцид растворяется в воде хуже, чем хлорамин Б, но легко растворим в растворах едких и углекислых щелочей ввиду наличия в молекуле карбоксильной группы (см. табл. 58).

254. Химические свойства хлорамина Б и пантоцида сходны со свойствами гипохлоритов (с. 12) и обусловлены наличием активного хлора в молекулах. При растворении в воде хлорамин Б гидролизуетсся с образованием гипохлорита натрия. Затем происходит гидролиз гипохлорита натрия и разложение хлорноватистой кислоты (кислородный распад):

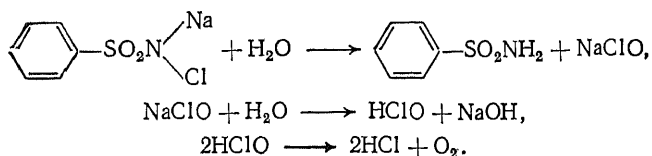
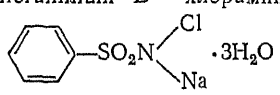
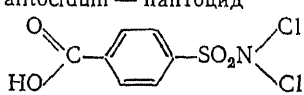
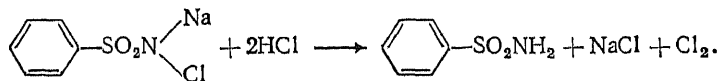


Таблица 58

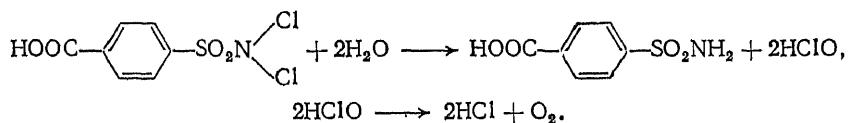
Свойства препаратов хлорпроизводных амидов сульфокислот

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Chloraminum B — хлорамин B</p>  <p>N-Хлорбензолсульфамид-патрий, тригидрат (ГФ IX, ст. 98)</p>	<p>Белые или слегка желтоватые кристаллы или кристаллический порошок со слабым запахом хлора</p>	<p>Растворим в воде, легче — в горячей воде, растворим в спирте с образованием мутноватых растворов. Очень мало растворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Pantocidum — пантоцид</p>  <p>N-Дихлор-<i>p</i>-карбокисбензолсульфамид (ГФ X, ст. 501)</p>	<p>Белый порошок со слабым запахом хлора</p>	<p>Очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, легко растворим в растворах едких и углекислых щелочей</p>

В присутствии соляной кислоты разложение хлорамина B происходит по типу хлорного распада:



Аналогично гидролизуется и пантоцид в водных растворах:



Однако ввиду малой растворимости в воде процесс гидролиза идет медленно.

Образование в результате гидролиза такого сильного окислителя, как хлорноватистая кислота, обуславливает окислительные свойства препаратов, которые лежат в основе их испытаний на подлинность, количественного определения, а также антисептического действия.

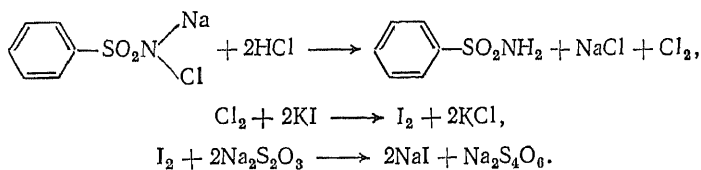
25.5. Для испытания подлинности используют способность растворов препаратов изменять окраску индикаторов, а затем постепенно обесцвечивать их. Водный раствор хлорамина B окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (ввиду образования щелочи при гидролизе). Пантоцид окрашивает в красный цвет щелочной раствор метилового красного (за счет кислой реакции раствора препарата). Последующее обесцвечивание индикаторов обусловлено окислительными свойствами растворов препаратов (см. химические свойства).

Хлорамин B при нагревании в тигле разлагается со вспышкой. После прокаливания остатка и внесения его в бесцветное пламя оно окрашивается в желтый цвет (наличие ионов натрия). Полученный после растворения остатка в воде фильтрат дает положительную реакцию на сульфаты (с. 57).

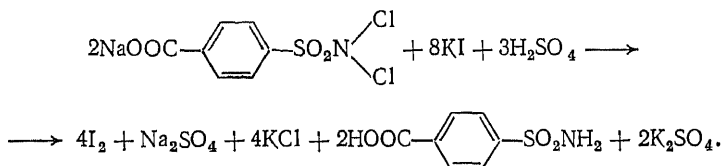
Наличие активного хлора в препаратах устанавливают по реакции с йодидом калия и хлороформом (с. 21).

25.6. Этот же химический процесс лежит в основе количественного определения препаратов йодометрическим методом. Выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия.

Определение хлорамина Б выполняют в присутствии раствора соляной кислоты (при этом происходит хлорный распад).



Содержание активного хлора в пантоциде определяют аналогичным путем после растворения навески в растворе едкого натра (так как препарат очень мало растворим в воде). В результате образуется пантоцид-натрий. Затем добавляют раствор йодида калия, избыток разведенной серной кислоты:



Препараты различаются содержанием активного хлора. Хлорамин Б должен содержать его 25—29%, а пантоцид — не менее 50%.

25.7. Хранят препараты в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте. Соблюдение указанных условий позволяет предотвратить разложение препарата, которое происходит под действием влаги и углекислого газа. При этом резко снижается содержание активного хлора.

Применяют хлорамин Б и пантоцид в качестве активных антисептических средств.

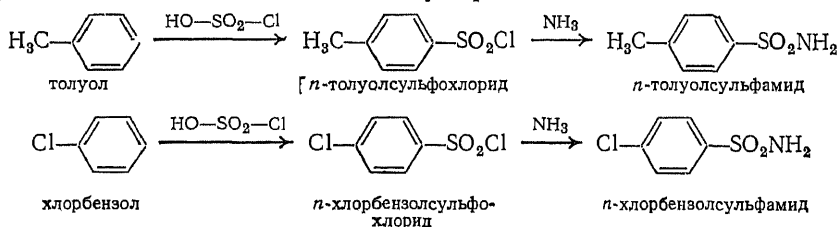
Хлорамин Б назначают для лечения инфицированных ран, обезвреживания иприта и других органических веществ, попавших на кожу (1,5—2% раствор), спринцеваний, дезинфекции рук (0,25—0,5%), инструментария, предметов ухода за инфекционными больными (1—3%).

Пантоцид применяют в основном для обеззараживания воды, используя для этой цели таблетки, содержащие пантоцид, карбонат натрия и хлорид натрия. Одна таблетка содержит 3 мг активного хлора. Реже пантоцид применяют для дезинфекции рук (1—1,5% растворы).

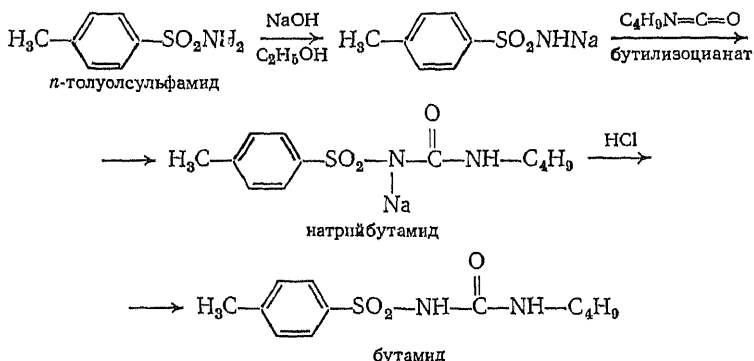
ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКИЛУРЕИДОВ СУЛЬФОКИСЛОТ

25.8. Из полученных в последние годы многочисленных препаратов алкилуреидов сульфокислот в ГФ Х включены бутамид и хлорпропамид.

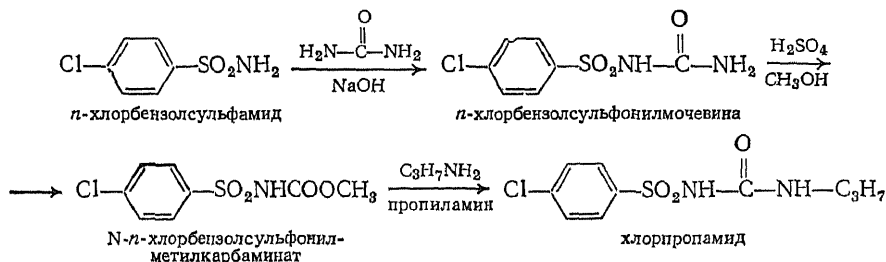
Исходными продуктами синтеза бутамида и хлорпропамида служат *n*-толуолсульфамид и *n*-хлорбензолсульфамид, которые предварительно получают по общей схеме синтеза сульфамидов:



Получают бутамид, действуя на *n*-толуолсульфамид-натрий бутил-изоцианатом:



Исходными продуктами для получения хлорпропада являются *n*-хлорбензолсульфамид, мочеви́на и пропила́мид:



25.9. Сходство в химической структуре приводит к почти полной идентичности физических свойств бутамида и хлорпропада. Это белые кристаллические вещества с одинаковой температурой плавления, практически нерастворимые в воде, растворимые в органических растворителях (табл. 59). Наличие сульфамидной группы в молекулах обуславливает кислую реакцию спиртовых растворов, а также растворимость препаратов в щелочах.

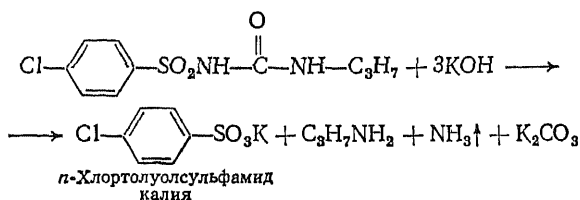
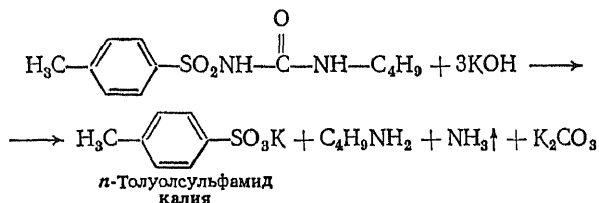
Способы испытаний на подлинность и количественного определения препаратов идентичны.

Таблица 59

Свойства препаратов алкилуреидов сульфокислот

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Butamidum — бутамид $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_9$ N-(<i>n</i> -Метилбензолсульфонил)-N'-бутилмочевина (ГФ X, ст. 117)	Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. Температура плавления 126—130 °С	Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, легко растворим в ацетоне и хлороформе, мало — в эфире
Chlorpropamidum — хлорпропамид $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_3\text{H}_7$ N-(<i>n</i> -Хлорбензолсульфонил)-N'-пропилмочевина (ГФ X, ст. 162)	Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Температура плавления 126—130 °С	Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, ацетоне и хлороформе, мало — в эфире

При нагревании с едким кали происходит разложение препаратов с образованием аммиака. Последний можно обнаружить по запаху или по изменению окраски лакмусовой бумаги:



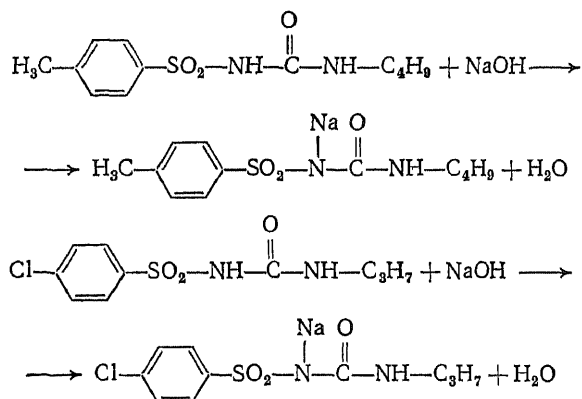
Аналогичный процесс разложения препаратов происходит при кипячении с разбавленной серной кислотой. Последующее добавление 30% раствора едкого натра приводит к выделению жирных капель бутыл- или пропиламина, имеющих характерный запах.

После длительного нагревания препаратов (30 мин) в присутствии 50% серной кислоты с обратным холодильником, последующего охлаждения и пейтрализации выделяется осадок в случае бутамида — *n*-толуолсульфамида (температура плавления 135—138 °С), а в случае хлорпропамида — *n*-хлортолуолсульфамида (температура плавления 143—144 °С).

Наличие серы в препаратах устанавливают после их разрушения путем спекания со смесью карбоната и нитрата калия. Затем сплав растворяют в соляной кислоте и в фильтрате открывают сульфат-ион.

В том же фильтрате открывают хлор-ион, образующийся при разрушении только хлорпропамида. Эту реакцию используют для отличия хлорпропамида от бутамида.

25.10. Количественное определение выполняют методом нейтрализации, используя кислые свойства спиртовых растворов, обусловленные наличием сульфамидной группы. Титруют 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор тимолфталейн):

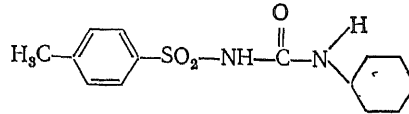


Хранят препараты по списку Б в хорошо укупоренной таре в сухом месте, чтобы не допустить разложения.

Применяют бутамид и хлорпропамид в качестве гипогликемических (антидиабетических) средств для лечения сахарного диабета.

Высшие дозы бутамида: разовая 1,5 г, суточная 4 г; хлорпроамида: разовая 0,3 г, суточная 1 г.

По химической структуре и фармакологическому действию сходен с этими препаратами **цикламид** (Cyclamidum). Он отличается от бутамида тем, что содержит в молекуле не бутильную группу, а циклогексильный радикал:



Текст-задание

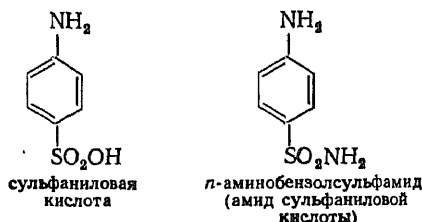
- 25.1. Структурной основой амидированных производных сульфокислот является ... кислота и ее ... , формула которого: Общая формула этой группы препаратов: Их можно подразделить на ... с общей формулой: ... и ... с общей формулой: В основе синтеза ... производных сульфокислот использован общий Схема синтеза:
- 25.2. К хлорпроизводным амидов сульфокислот относятся ... , обладающие способностью отщеплять ... , который В СССР выпускают хлорамины ... и ... , исходным продуктом их получения является За рубежом выпускают Формулы хлорамина Б: ... и дихлорамина Б: Они различаются В медицине применяют ... (так как он ...) и ... , представляющий собой
- 25.3. Для синтеза хлораминов и пантоцида используют ... , основанный на получении ... , который затем Хлорамин Б синтезируют из ... по схеме: Пантоцид получают из ... по схеме: Препараты ... (...) и ... (...) включены в ... , их рациональные названия Препараты представляют собой ... с ... запахом Растворимы в ... , растворимость пантоцида в воде Он легко растворим в ... , ввиду
- 25.4. Химические свойства хлорамина Б и пантоцида сходны со ... и обусловлены При растворении в воде хлорамин Б гидролизуетсся с образованием ... , который затем ... по схеме: ... (... распад). В присутствии ... кислоты происходит ... распад по реакции: Аналогично гидролизуетсся пантоцид в ... растворах по схеме: ... , однако Образование ... обуславливает ... свойства, которые используют для ... , а также
- 25.5. Подлинность препаратов устанавливают по Водный раствор хлорамина Б окрашивает ... в ... цвет (ввиду ...). Пантоцид окрашивает в ... цвет раствора ... (за счет ...). Последующее обесцвечивание ... обусловлено Хлорамин Б при нагревании ... , а при последующем прокаливании пламя окрашивается в ... (ионы ...). Фильтрат после ... дает реакцию на Наличие ... хлора устанавливают по реакции с ... ; выделяется ... , который окрашивает ... в ... цвет.
- 25.6. Для количественного определения использован процесс ... с применением ... метода. Хлорамин Б определяют в присутствии ... (... распад), по схеме: Пантоцид определяют после растворения в ... , затем добавляют ... и титруют ... по схеме: Хлорамин Б должен содержать активного хлора ... % , а пантоцид — не менее ... % .
- 25.7. Хранят препараты в ... таре, в ... месте. Это позволяет предотвратить ... , которое происходит под действием ... и снижает Применяют препараты как Хлорамин назначают для ... в виде ... % растворов. Пантоцид применяют для ... в виде ... , содержащих ... и ... мг ... хлора. Реже пантоцид применяют в виде ... % растворов для
- 25.8. Из ... препаратов алкилуреидов сульфокислот в ГФ Х включены ... (...) и ... (...). Получают бутаמיד и хлорпроамида из ... и ... , которые синтезируют по ... схеме: Бутаמיד затем получают из ... по схеме: Хлорпроамида синтезируют из ... по схеме: Рациональные названия препаратов:
- 25.9. Физические свойства препаратов очень ... , ввиду Это ... вещества с одинаковой ... , практически нерастворимые в ... , растворимые в Наличие ... группы обуславливает Подлинность препаратов устанавливают путем ... по реакции: ... , выделяющийся ... обнаруживают по Разложение также происходит от действия ... , последующее добавление ... приводит к Если этот процесс осуществлять ... , то образуются ... и ... , имеющие характерные Наличие ... серы в молекуле устанавливают путем ... , затем ... и открывают ... ион. Хлорпроамида отличают от бутамида по реакции на ... ион, который открывают в ... после
- 25.10. Количественное определение выполняют методом ... , используя ... свойства, обусловленные Титруют ... (индикатор ...); при этом происходят реакции: Хранят препараты по списку ... в ... таре, в ... месте, чтобы Приме-

няют бутаамид и хлорпропамид в качестве ... для лечения ... Высшие дозы: бутаамида ..., хлорпропамида Препарат ... (...) отличается от бутаамида только ..., его формула: ...

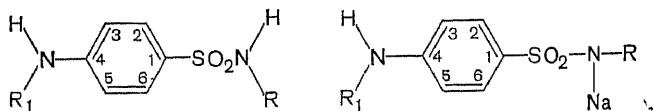
Глава 26. ПРОИЗВОДНЫЕ АМИДОВ СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

26.1. Сульфаниламидные препараты являются производными *p*-аминобензолсульфамида (амида сульфаниловой кислоты).

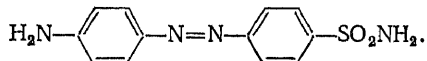


Общие формулы этой группы препаратов и их натриевых солей могут быть представлены следующим образом.



Сульфаниламидные препараты классифицируют по характеру радикалов R и R₁. Большинство сульфаниламидных препаратов являются первичными ароматическими аминами (R₁=H), за исключением стрептоцида растворимого, фталазола и фтазина. Водород в амидной группе замещен радикалами (R) алифатической или гетероциклической структуры. В табл. 60 представлена классификация сульфаниламидных препаратов в зависимости от химической структуры радикалов R₁ и R.

26.2. Амид сульфаниловой кислоты был впервые синтезирован в 1908 г. Гельмо. Однако никто не обратил в то время внимания на его замечательные лечебные свойства. Лишь 27 лет спустя 15 февраля 1935 г. в печати появилось краткое сообщение венгерского ученого Домагка, которое открыло новую эру в химиотерапии. Домагк исследовал на мышах химиотерапевтическое действие пронтозила-4-сульфамидо-4-аминоазобензола (красителя, полученного из амида сульфаниловой кислоты):




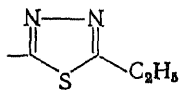
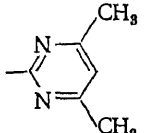
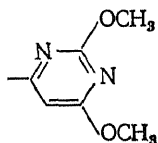
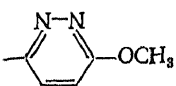
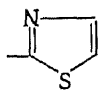
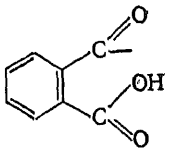
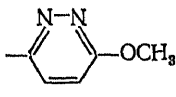
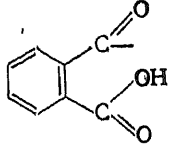
Эффект был поразительный. Все мыши, получившие предварительно по 10 смертельных доз культуры гемолитического стрептококка, после введения пронтозила остались живы, а все контрольные погибли.

Сейчас трудно предположить, что побудило Домагка и других ученых испытать краситель пронтозил в качестве лекарственного средства. Несомненно, однако, что на эти исследования оказали влияние выполненные в 1891 г. работы русского ученого Д. Л. Романовского, впервые сформулировавшего основные положения химиотерапии и работы немецкого ученого П. Эрлиха, который в этом же году предложил применять краситель — метиленовый синий для лечения малярии.

Работы Домагка положили начало широким исследованиям в области химиотерапевтического действия производных амида сульфани-

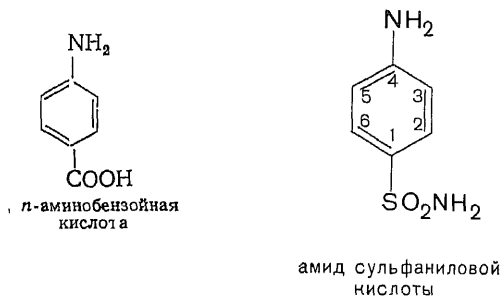
Таблица 60

Классификация и химическая структура сульфаниламидных препаратов

Название препарата	Радикал R (в сульфамидной группе)	Радикал R ₁ (в ароматической аминогруппе)
I. СП-алифатические (R) производные		
Стрептоцид	—	—
Стрептоцид растворимый	—	—CH ₂ SO ₃ Na
Сульфацил-натрий	—	—
Сульгин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—CH}_3 \\ \text{NH} \\ \parallel \\ \text{—C—NH}_2 \end{array}$	—
Уросульфан	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—NH}_2 \end{array}$	—
II. СП-гетероциклические (R) производные		
Норсульфазол		—
Этазол		—
Сульфадимезин		—
Сульфадиметоксин		—
Сульфапиридазин		—
III. СП-ароматические (R₁) и гетероциклические (R) производные		
Фталазол		
Фтазин		

ловой кислоты. В конце 1935 г. работами супругов Трефуэль было показано, что пронтозил действует в организме не сам, а отщепляя сульфаниламид, который был затем назван белым стрептоцидом. Эта идея открыла путь для синтеза различных производных амида сульфаниловой кислоты и установления механизма их фармакологического действия.

Сульфаниламидные препараты являются активными противомикробными средствами. Их действие обусловлено главным образом конкурентным антагонизмом по отношению к *p*-аминобензойной кислоте, которая входит в состав фолиевой кислоты и других веществ, являющихся ростовыми факторами для патогенных микроорганизмов.



Теория конкурентного антагонизма подтверждена наличием связи между химическим строением и фармакологическим действием сульфаниламидных препаратов. Замена —NH_2 -группы в положении 4 другим радикалом, при отщеплении которого не освобождается аминогруппа (—CH_3 , —OH , —Cl , —COOH и др.), ведет к полной потере активности. Но активность сохраняется при наличии в положении 4 радикалов —CONH— ; R—N= ; R=N— ; HO—NH— ; $(\text{CH}_3)_2\text{N—}$ и других, которые при расщеплении образуют свободную аминогруппу. Перемещение аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также введение дополнительных радикалов в бензольное ядро снижает активность сульфаниламидных препаратов до полной ее потери. Замещение водорода в сульфамидной группе дает соединения с пониженной токсичностью и различной активностью.

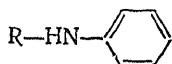
Последнее обстоятельство явилось предпосылкой для синтеза огромного (более 20 000) количества производных амида сульфаниловой кислоты. Из них в медицинской практике применяются несколько десятков.

В нашей стране работы в области создания сульфаниламидных препаратов были начаты уже в 1935 г., т. е. сразу же после установления их активного антибактериального действия. Большая заслуга в области создания отечественных сульфаниламидных препаратов принадлежит ВНИХФИ, в частности его ученым — проф. О. Ю. Магидсону и проф. М. В. Рубцову, а также проф. И. Я. Постовскому (Свердловский филиал ВНИХФИ). Уже в 1936 г. в СССР было начато промышленное производство красного стрептоцида (сходного по химической структуре с пронтозилем), а затем белого стрептоцида.

Значение сульфаниламидных препаратов для развития химиотерапии очень велико. Они открыли новую эру в создании лекарственных препаратов, действующих на возбудителей бактериальных инфекций (стрептококки, пневмококки, стафилококки, менингококки). Ранее эти инфекции были неуязвимыми для препаратов. С введением в медицину сульфаниламидов впервые сформулировано представление о «бактериостатических» (тормозящих развитие бактерий) средствах.

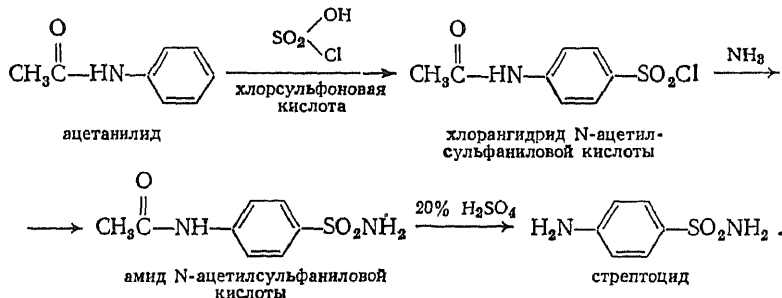
СИНТЕЗ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

26.3. Сульфаниламид (стрептоцид) является структурной основой всех сульфаниламидных препаратов. В качестве источника получения сульфаниламида использовались различные органические соединения, общая формула которых может быть представлена как:

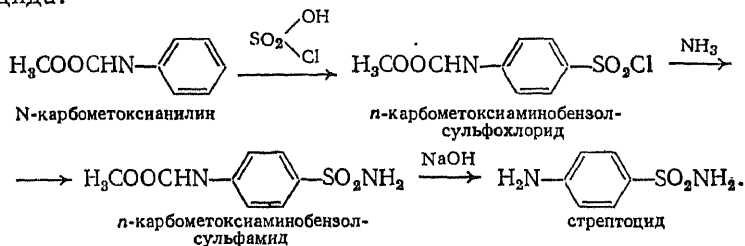


Синтез сульфаниламида осуществляют по общей схеме получения амидов сульфокислот (с. 187).

Впервые в нашей стране стрептоцид был синтезирован (проф. О. Ю. Магидсоном и М. В. Рубцовым) из ацетанилида:

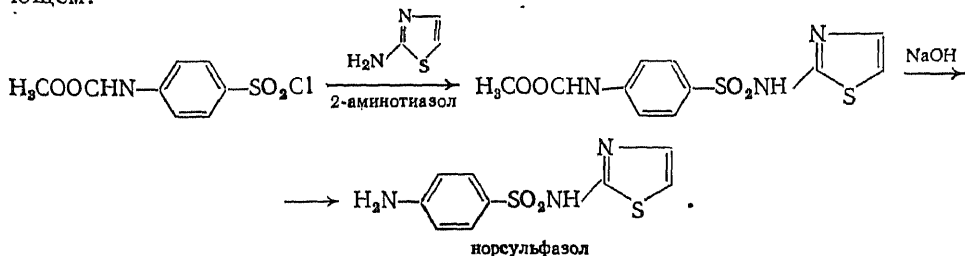


Известны также способы получения стрептоцида из хлорбензола, форманилида, дифенилмочевины, фенилуретанов. Наиболее рациональным и экономичным является синтез из N-карбометоксианилина, который используется в настоящее время для промышленного производства стрептоцида:



Исходным продуктом синтеза других сульфаниламидных препаратов является N-карбометоксиаминобензолсульхохлорид, к которому присоединяют алифатический или гетероциклический радикал.

Так, например, схема синтеза норсульфазола заключается в следующем:



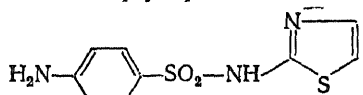

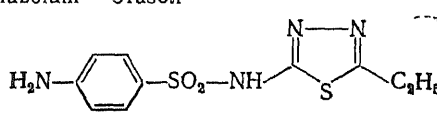
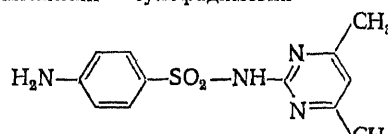
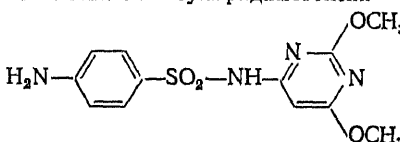
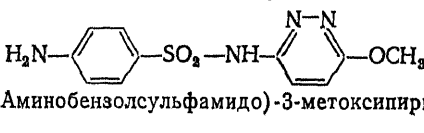
ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

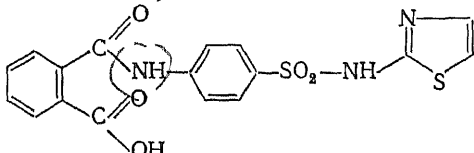
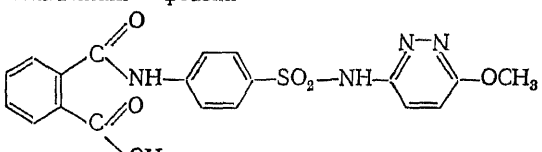
26.4. Сульфаниламидные препараты представляют собой белые или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Исключение представляет сульфациридазин, имеющий желтую окраску (табл. 61). Сульфаниламидные препараты мало растворимы в воде или

Свойства сульфаниламидных препаратов (СП)

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>I. СП-алифатические (R) производные</p> <p>Streptocidum — стрептоцид</p> <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem> <p><i>n</i>-Аминобензолсульфамид (ГФ X, ст. 633)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 164—167 °С</p>	<p>Мало растворим в воде, легко — в кипящей воде, разведенной соляной кислоте, растворах едких щелочей и ацетоне; трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Streptocidum solubile—стрептоцид растворимый</p> <chem>[Na]OS(=O)CNc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem> <p><i>n</i>-Сульфамидобензоламинометансульфат натрия (ГФ X, ст. 635)</p>	<p>Белый кристаллический порошок</p>	<p>Растворим в воде, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Sulfacilum-natrium — сульфацил-натрий</p> <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)N(C(=O)O)C)cc1</chem> <p><i>n</i>-Аминобензолсульфонилацетамид-натрий (ГФ X, ст. 641)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха</p>	<p>Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, хлороформе и ацетоне</p>
<p>Sulginum — сульгин</p> <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NC(=O)N)cc1</chem> <p><i>n</i>-Аминобензолсульфонилгуанидин (ГФ X, ст. 645)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха Температура плавления 189—192 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте и ацетоне, очень мало — в растворах щелочей, с разведенными соляной и азотной кислотами образует соли, растворимые в воде</p>
<p>Urosulfanum — уросульфан</p> <chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)NC(=O)N)cc1</chem> <p><i>n</i>-Аминобензолсульфонилмочевина (ГФ X, ст. 710)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса</p>	<p>Мало растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе, легко растворим в ацетоне, разведенных кислотах и растворах едких щелочей</p>

Продолжение

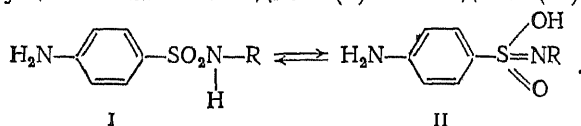
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>II. СП-гетероциклические (R) производные</p> <p>Norsulfazolum — норсульфазол</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 198—203 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, трудно — в ацетоне, практически нерастворим в эфире, растворим в разведенных минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей</p>
<p>2-(<i>n</i>-Аминобензолсульфамидо)-тиазол (ГФ X, ст. 458)</p> 		
<p>Aethazolum — этазол</p> 	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок без запаха. Температура плавления 186—190 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало — в эфире, легко растворим в растворах щелочей, мало растворим в разведенных кислотах</p>
<p>2-(<i>n</i>-Аминобензолсульфамидо)-5-этил-1,3,4-тиадиазол (ГФ X, ст. 30)</p>		
<p>Sulfadimezipum — сульфадимезин</p> 	<p>Белый или слегка желтоватый порошок без запаха. Температура плавления 197—200 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, эфире и хлороформе, мало — в спирте, легко растворим в разведенных минеральных кислотах и щелочах</p>
<p>2-(<i>n</i>-Аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпиримидин (ГФ X, ст. 642)</p>		
<p>Sulfadimethoxinum — сульфадиметоксин</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без вкуса и запаха</p>	<p>Мало растворим в воде и спирте, растворим в разбавленных кислотах и щелочах</p>
<p>6-(<i>n</i>-Аминобензолсульфамидо)-2,4-диметоксипиримидин</p>		
<p>Sulfapyridazinum — сульфапиридазин</p> 	<p>Кристаллический порошок желтоватого цвета или светложелтые кристаллы без запаха, горьковатого вкуса</p>	<p>Мало растворим в воде, лучше — в горячей воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах</p>
<p>6-(<i>n</i>-Аминобензолсульфамидо)-3-метоксипиридазин</p>		

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>III. СП-ароматические (R₁) и гетероциклические (R) производные</p> <p>Phthalazolium — фталазол</p>  <p>6-[п-(о-Карбоксибензамидо)-бензолсульфамидо]-тиазол (ГФ X, ст 526)</p> <p>Phthazipurum — фтазин</p>  <p>6-[п (о Карбоксибензамидо)-бензолсульфамидо]-3-метоксипиридазин</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок</p> <p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха</p>	<p>Практически нерастворим в воде, эфире и хлороформе, очень мало растворим в спирте, растворим в растворах углекислых щелочей, легко растворим в растворах едких щелочей</p> <p>Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах едких и углекислых щелочей</p>

практически нерастворимы в воде и в таких органических растворителях, как спирт, ацетон, эфир, хлороформ. Лучше других растворим в воде стрептоцид. В кипящей воде растворимость препаратов улучшается.

Натриевые соли сульфаниламидных препаратов легко растворимы в воде (при комнатной температуре) и практически нерастворимы в органических растворителях (спирте, эфире, хлороформе, ацетоне).

Растворимость в кислотах и растворах щелочей обусловлена амфотерными свойствами большинства сульфаниламидных препаратов. Основные свойства они проявляют ввиду наличия в молекуле ароматической аминогруппы. Кислотные свойства связаны с присутствием подвижного атома водорода в сульфамидной группе, так как сульфаниламиды могут существовать в амидной (I) и имидной (II) формах:



Кислотные свойства у сульфаниламидных препаратов выражены сильнее, чем основные. Поэтому все сульфаниламидные препараты хорошо растворяются в растворах едких и углекислых щелочей с образованием натриевых солей. Исключение представляет только сульгин, так как остаток гуанидина обладает резко выраженными основными свойствами, что препятствует енолизации.

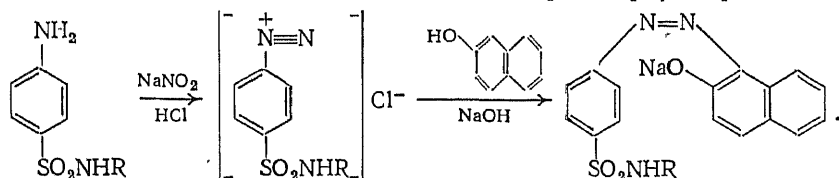
В разведенных кислотах при комнатной температуре нерастворимы только фталазол и фтазин, так как в их молекулах водород первичной аминогруппы замещен ароматическим радикалом.

ИСПЫТАНИЕ НА ПОДЛИННОСТЬ

26.5. Для испытаний подлинности сульфаниламидов используют как общие, так и частные реакции. Последние обусловлены наличием тех или иных характерных функциональных групп, отличающих данный препарат от других.

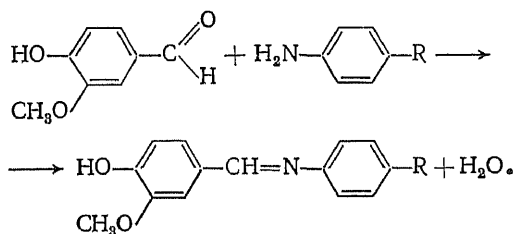
а) **Реакция образования азокрасителя.** Это общая реакция не только на сульфаниламиды, но и на все соединения, содержащие в молекуле незамещенную первичную ароматическую аминогруппу. ГФ X рекомендует эту реакцию для испытания подлинности всех сульфаниламидных препаратов. Препараты, у которых аминогруппа замещена радикалом (стрептоцид растворимый, фталазол), предельно гидролизуют путем кипячения с разведенной соляной кислотой.

Механизм реакции основан на образовании соли хлористого диазония в результате действия раствором нитрита натрия и разведенной соляной кислоты. Последующее сочетание хлористого диазония с фенолами приводит к образованию азокрасителя. Известно очень большое число азосоставляющих. ГФ X (с. 743) рекомендует для выполнения этой реакции использовать щелочной раствор β-нафтола:

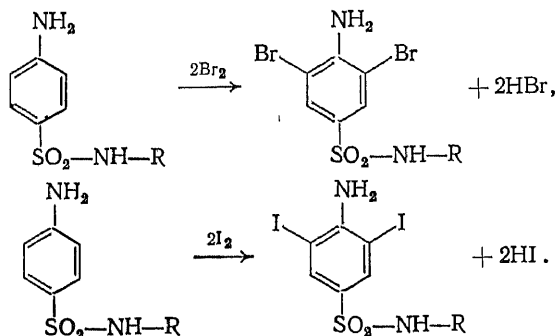


В результате реакции появляется вишнево-красное окрашивание или образуется осадок оранжево-красного цвета.

б) **Лигниновая проба.** Свообразной разновидностью реакции образования оснований Шиффа (с. 102) является лигниновая проба. Она выполняется на древесине или неочищенной бумаге, при нанесении на которую сульфаниламида (или другого первичного ароматического амина) и капли разведенной соляной кислоты появляется оранжево-желтое окрашивание. При гидролизе лигнина образуются ароматические альдегиды: *p*-оксибензальдегид, сиреневый альдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина). Выделяющиеся альдегиды взаимодействуют с первичными ароматическими аминами:

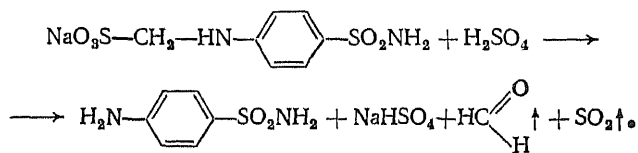


в) **Реакции галогидирования.** Эти реакции также основаны на наличии незамещенной ароматической аминогруппы в молекуле сульфаниламидов:

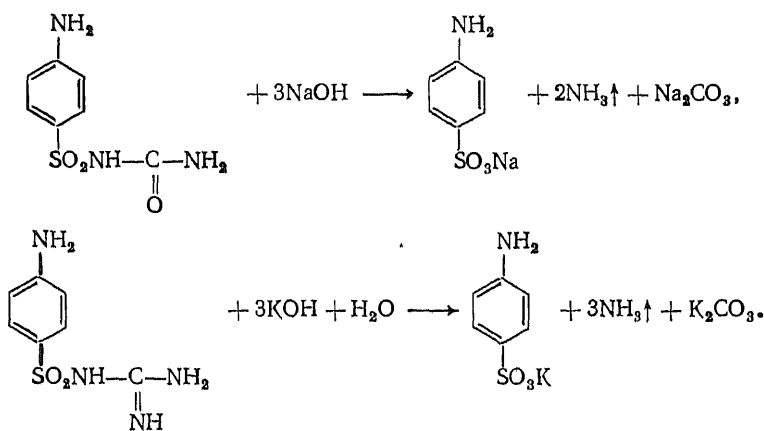


Реакции галогидирования могут быть использованы как для качественного анализа (образование осадков дибром- или диiodпроизводных), так и для количественного анализа (см. с. 163).

кислотой и концентрированной серной кислотой. Происходит образование окрашенного соединения за счет взаимодействия салициловой кислоты с формальдегидом, выделяющимся при кислотном гидролизе стрептоцида растворимого.



Уросульфам по ГФ X идентифицируют цветной реакцией с раствором питрита натрия. Уросульфам и сульгин отличаются от других сульфаниламидных препаратов тем, что при нагревании с едкими щелочами выделяют аммиак:



Отличить друг от друга эти препараты можно по значению рН водных растворов (индикатор фенолфталеин).

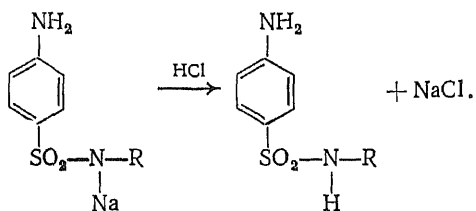
Несмотря на использование реакций, рекомендуемых ГФ X, отличие сульфаниламидных препаратов друг от друга — весьма трудная задача. Поэтому известны многочисленные схемы анализа, разработанные для этой цели. В схемах использованы описанные выше реакции пиролиза, реакции с солями тяжелых металлов, обильной водой, микрохимические и другие реакции. Наиболее надежными являются схемы отличия сульфаниламидных препаратов, основанные на дифференциации их по растворимости в различных растворителях (воде, спирте, ацетоне) с последующим выполнением цветных реакций, основанных на взаимодействии с нитропруссидом натрия и некоторыми другими реактивами.

ИСПЫТАНИЕ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

26.7. При испытании доброкачественности определяют отсутствие или предельное содержание допустимых количеств органических примесей, сульфатов, хлоридов, тяжелых металлов, контролируют кислотность (или щелочность), цветность растворов. Гидраты (уросульфам, сульгин), а также стрептоцид растворимый подвергают проверке на потерю в массе при высушивании. Только некоторые сульфаниламидные препараты контролируют на содержание исходных продуктов синтеза. Так, в стрептоциде растворимом устанавливают содержание примеси сульфита натрия, а во фталазоле — фталевой кислоты и норсульфазола.

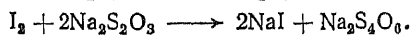
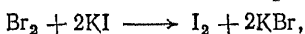
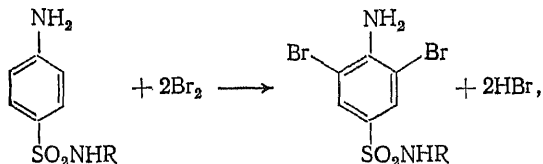
женные. Поэтому чрезвычайно важен правильный выбор растворителя, который следует осуществлять с учетом констант диссоциации сульфаниламидных препаратов. Сульфаниламидные препараты с константой диссоциации 10^{-7} — 10^{-8} (норсульфазол) можно титровать в водном растворе ацетона или в спирте (индикатор тимолфталеин). Сульфаниламиды с константой диссоциации 10^{-9} титруют только в неводных растворителях (ГФ X, с. 796). Методом неводного титрования в среде диметилформаида определяют, титруя раствором щелочи (в смеси метанола и бензола), даже стрептоцид, имеющий очень слабо выраженные кислые свойства. Этим методом ГФ X рекомендует определять фталазол (индикатор тимоловый синий).

Натриевые соли сульфаниламидных препаратов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде (индикатор метиловый оранжевый):



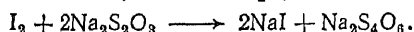
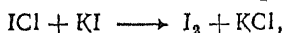
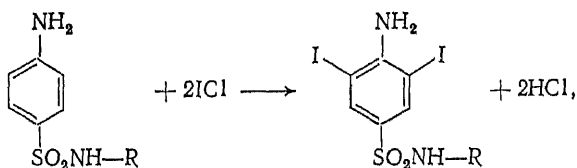
Броматометрия

Метод основан на реакции галогидирования сульфаниламидов. Титруют раствором бромата калия в кислой среде в присутствии бромида. Конец титрования устанавливают либо по обесцвечиванию (бромом) индикатора метилового оранжевого, либо йодометрически:



Йодохлорметрия

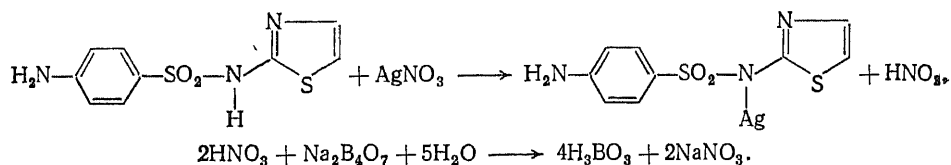
Как и броматометрический основан на реакции галогидирования. Йодирование осуществляют с помощью титрованного солянокислого раствора хлористого йода. Избыток последнего устанавливают йодометрически:



Аргентометрия

Этот метод может быть использован для количественного определения препаратов, образующих серебряные соли, например норсульфазола (индикатор хромат калия). Для снижения концентрации водород-

ных ионов (растворяющих осадок) реакцию проводят в присутствии буры:



Из физико-химических методов для количественного определения сульфаниламидных препаратов используют фотометрию, полярографию, рефрактометрию. Известно большое количество методик фотоколориметрического определения сульфаниламидных препаратов в лекарственных формах на основе реакции азосочетания и других цветных реакций. В последние годы для количественного определения сульфаниламидных препаратов используют спектрофотометрию в ультрафиолетовой области.

ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

26.9. Все сульфаниламидные препараты относятся к списку Б. Сохраняют их с предосторожностью в хорошо укупореженной таре (стеклянных банках с притертыми пробками). Некоторые препараты (уросульфам, сульгин) представляют собой гидраты и при несоблюдении условий хранения постепенно теряют воду, что может привести к изменению физических свойств.

Сульфаниламидные препараты являются очень ценными химиотерапевтическими средствами. Их применяют в качестве антибактериальных средств для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых различными бактериями и кокками: стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и др.

Большое влияние на характер действия сульфаниламидных препаратов оказывают такие факторы, как всасываемость из желудочно-кишечного тракта, способность накапливаться в различных органах, тканях, пути и скорость выведения и т. д. По характеру фармакологического действия сульфаниламидные препараты можно разделить на три группы: препараты, создающие высокую концентрацию в крови (стрептоцид, стрептоцид растворимый, норсульфазол, сульфадимезин, этазол, сульфадиметоксин, сульфацилпиридазин), препараты, создающие высокую концентрацию в кишечнике (сульгин, фталазол, фтазин), и препараты, создающие высокую концентрацию в мочевых путях (уросульфам, сульфадимезин).

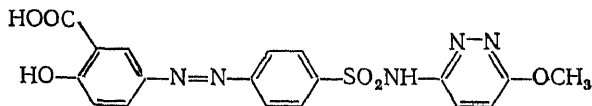
Всасывание и скорость выведения препарата из организма зависят от дозы и частоты введения препарата. По скорости выведения из организма сульфаниламиды делят на препараты короткого действия (стрептоцид, норсульфазол, этазол, сульфадимезин и др.) и препараты длительного действия (сульфацилпиридазин, сульфадиметоксин).

Препараты короткого действия обычно применяют по 0,5—1 г через 4—6 ч, начальная суточная доза составляет 4—6 г, поддерживающая — 3—4 г в сутки. Суточная начальная доза препаратов длительного действия составляет 1,5—1 г, поддерживающая — 1—0,5 г, а интервал между приемом достигает 24 ч.

Натриевые соли сульфаниламидов применяют для парентерального введения (внутримышечно, подкожно, внутривенно) в виде 1—2% и 5—10% растворов. Сульфацил-натрий показан для применения в глазной практике в виде 20—30% растворов и мазей (вводят в конъюнктивный мешок глаза).

Высшие дозы сульфаниламидных препаратов (по ГФ X): разовая 2 г, суточная 7 г (при приеме внутрь).

К числу сульфаниламидных препаратов длительного действия относится синтезированный в последние годы салазопиридазин (Salazopyridazinum). Он представляет собой азосоединение, образовавшееся в результате сочетания салициловой кислоты с диазотированным сульфамиридазином:



В организме препарат распадается с образованием сульфамиридазина и 5-аминосалициловой кислоты, которые оказывают антибактериальное и противовоспалительное действие. Назначают взрослым внутрь по 0,5 г 4 раза в день (в течение 3—4 нед) при лечении язвенных колитов.

Текст-задание

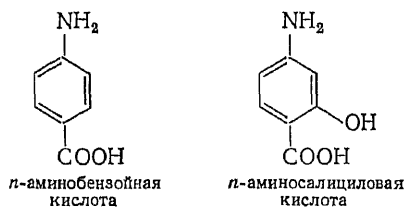
- 26.1. Сульфаниламидные препараты являются производными ..., формула которого Общие формулы сульфаниламидов и их натриевых солей: Классифицируют их по ... на ... группы: Каждая группа характеризуется наличием радикалов ..., которые соответствуют препаратам: ...
- 26.2. Синтезирован амид ... кислоты в ... г. ..., однако его лечебные свойства были открыты ... только в ... г. после установления ... действия ... на мышах. На эти исследования оказали влияние труды ... и Позже учеными ... было установлено, что ... действие оказывает не протозил, а Противомикробное действие сульфаниламидов основано на ... по отношению к ... (формулы этих соединений: ...). Теория ... подтверждена наличием связи между ... и ..., в частности В СССР работы в области синтеза ... были осуществлены ... в ... г., а в ... г. начато Значение этой группы препаратов
- 26.3. Сульфаниламид является ... основной всех Его можно получить из ... с общей формулой: ... по схеме: Впервые в СССР он был получен ... из .. по схеме Другие сульфаниламиды получают из ... , например норсульфазол из .. по схеме: Латинские названия препаратов ..., их формулы: ... и рациональные названия:
- 26.4. По физическим свойствам это ... вещества, без ..., за исключением Препараты в воде ... растворимы, в ... растворителях Лучше других растворим В кипящей воде Натриевые соли ... в воде ... растворимы, в органических растворителях Растворимость в ... обусловлена Основные свойства связаны с ..., а кислые — с возможностью существования ... (формулы: ...). Поскольку ... свойства выражены более ..., то ... препараты ... растворяются в ..., за исключением ..., так как В ... кислотах при ... нерастворимы только ..., так как
- 26.5. Для испытаний подлинности используют ... и ... реакции, последние обусловлены Реакция образования азокрасителя основана на ГФ X рекомендует ее для Если препарат содержит ... радикал, то его Механизм реакции заключается в ... с последующим ... по схеме: В результате наблюдается Разновидностью этого испытания является ... проба, которую выполняют ... путем ..., образуется Химизм этого процесса: Реакции галоидирования основаны на ... и происходят по схемам: Наличие серы в молекулах ... препаратов и ... соединений можно установить путем ... до ... иона, который обнаруживают ... по реакции: ... Реакция пиролиза основана на Полученный ... приобретает ... и образуется Например, стрептоцид образует ... и ..., норсульфазол ..., сульгин и уросульфам Это позволяет Растворы солей ... металлов, например ..., образуют с сульфаниламидами ... соединения, имеющие Их общая формула: ГФ X рекомендует эту реакцию для ..., например Раствор нитропруссиды натрия при взаимодействии с ... растворами препаратов после ... образует окрашенные ... или примеры
- 26.6. Частные реакции на сульфаниламиды обусловлены К ним можно отнести пиролиз ..., а также гидролиз .. с последующим образованием Натриевые соли ... отличают по ..., а стрептоцид растворимый по ..., после реакции: Уросульфам по ГФ X идентифицируют ... реакцией с Уросульфам и сульгин отличают от других ... препаратов по выделению ... в результате реакции: Друг от друга сульфаниламидные препараты отличают, используя Наиболее надежно это можно сделать с помощью схем, основанных на

- 26.7. При испытании доброкачественности ... препаратов устанавливают Гидраты ... , а также ... подвергают проверке на Исходные продукты синтеза ... устанавливают в
- 26.8. Для количественного определения ... используют ... методы. Нитритометрию ГФХ рекомендует для ... (кроме ...), а также для Метод основан на ... по реакции: ... Титруют ... в присутствии ... при температуре ... Это необходимо, так как ... Точку эквивалентности устанавливают ... способами ... При использовании внешнего индикатора титруют до ... , происходят реакции: Методом нейтрализации определяют как ... , так и Метод основан на ... по схеме. ... Для этого метода очень важен подбор ... , который осуществляют с учетом ... Если константа ... равна ... (например, у ...), то титруют в ... растворе ... или в ... Если константа ... равна ... , то титруют только в ... Например, в среде ... можно титровать раствором ... в ... даже стрептоцид, имеющий ... свойства. ГФХ рекомендует этот метод для ... Натриевые соли ... титруют ... в ... среде (индикатор ...), по схеме: ... Броматометрический метод основан на ... в присутствии ... , конец титрования устанавливают по ... или по ... ; происходят реакции: ... Йодохлорметрический метод основан на ... с помощью реакций: ... Аргентометрический метод используют для ... , например, ... (индикатор ...); для снижения концентрации ... добавляют ... , происходят реакции: ... Из физико-химических методов для ... используют ...
- 26.9. Хранят сульфаниламидные препараты по списку ... в ... таре, чтобы ... По ... действительно они являются .. средствами, поэтому их применяют для ... , вызываемых Большое значение на ... действие оказывают По способности создать ... концентрацию в том или ином ... их можно разделить на ... группы: ... Всасывание и ... из организма зависит от По скорости выведения из ... препараты делят на ... и Первые применяют по ... , суточная доза ... , поддерживающая ... ; вторую группу — по ... в сутки, поддерживающая доза ... Натриевые соли назначают для ... в виде ... Сульфацил-натрий применяют в ... практике в виде ... (вводят в ...).
- Высшие дозы ... К числу ... относится препарат (...). Он представляет собой ... , в организме происходит Поэтому препарат назначают при ... по

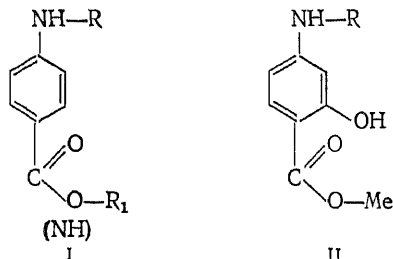
Глава 27. ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

27.1. К этой группе препаратов относятся производные *n*-аминобензойной и *n*-аминосалициловой кислот:



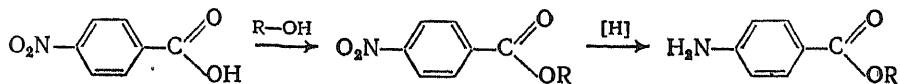
Общие формулы препаратов производных *n*-аминобензойной кислоты (I) и *n*-аминосалициловой кислоты (II) могут быть представлены следующим образом:



Химические свойства и превращения веществ этой группы обусловлены наличием аминогруппы, карбоксильной группы, а у производных

n-аминосалициловой кислоты также присутствием фенольного гидроксила.

Препараты — производные *n*-аминобензойной кислоты представляют собой либо сложные эфиры, либо амиды. Способы их получения основаны на реакции этерификации *n*-нитробензойной кислоты с последующим восстановлением по общей схеме:



Для испытания подлинности и количественного определения этих препаратов используют реакции, основанные на наличии незамещенной аминогруппы, в частности реакции образования азокрасителя (с. 201) и нитритометрическое определение (с. 204), а также реакции галогенирования (с. 201). Подобно другим органическим основаниям препараты дают положительные реакции с общеалкалоидными реактивами. Наличие сложноефирной группы устанавливают реакцией омыления (процесс обратный синтезу). Гидрохлориды идентифицируют и определяют по наличию хлор-иона и связанной соляной кислоты.

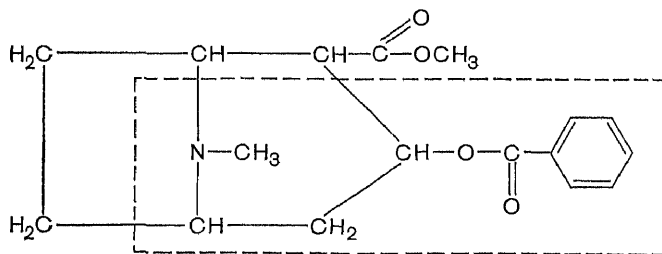
Препараты — производные *n*-аминосалициловой кислоты представляют собой соли (натриевую и кальциевую). Их получают из соответствующих кислот путем нейтрализации. Способы испытаний основаны на обнаружении и определении катионов или функциональных групп (фенольного гидроксила, незамещенной первичной ароматической аминогруппы).

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ *n*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

27.2. *n*-Аминобензойная кислота является фактором роста микроорганизмов. Она входит в состав фолиевой кислоты и отнесена к витаминам (витамин Н). Конкурентный антагонизм по отношению к *n*-аминобензойной кислоте лежит в основе фармакологического действия сульфаниламидных препаратов (с. 196).

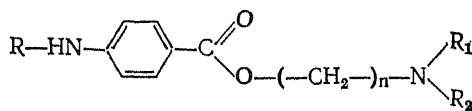
Сложные эфиры *n*-аминобензойной кислоты применяют в медицине в качестве местноанестезирующих средств. Предпосылкой для их синтеза явилось исследование химической структуры алкалоида кокаина, обладающего местноанестезирующим эффектом, но вызывающим припадки (кокаинизм).

В результате исследования химической структуры производных кокаина и их фармакологического действия было установлено, что местноанестезирующий эффект обусловлен не всей молекулой кокаина, а отдельными ее структурными элементами, названными анестезиофорной группой (она помечена пунктиром в структуре кокаина):



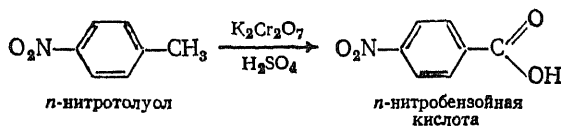
На основе полученных данных было синтезировано и исследовано несколько тысяч соединений, содержащих анестезиофорную группу.

Из них наиболее высокую активность проявили рассмотренные выше производные диалкиламиноацетанилида (с. 184), а также производные *p*-аминобензойной кислоты с общей формулой:

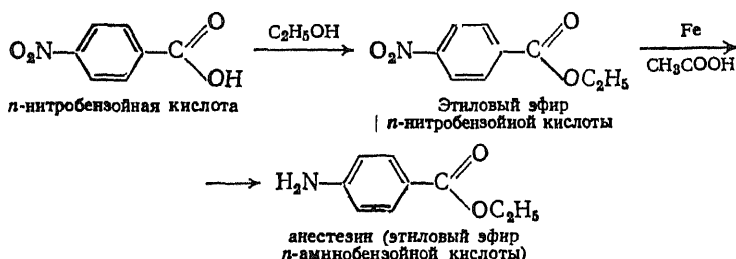


В числе последних анестезин, новокаин, дикаин. Новокаиномид, отличающийся от новокаина только наличием амидной группы, обладает антиаритмическим действием.

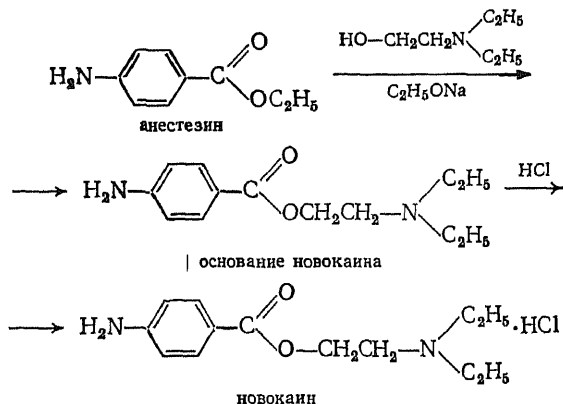
27.3. Исходным продуктом для синтеза всех четырех указанных препаратов служит *p*-нитробензойная кислота (или ее хлорангидрид). *p*-Нитробензойную кислоту можно получать путем окисления *p*-нитротолуола хромовой смесью:



Анестезин синтезируют этерификацией *p*-нитробензойной кислоты этиловым спиртом с последующим восстановлением железом в присутствии уксусной кислоты:



Наиболее простой и экономичный способ получения новокаина основан на переэтерификации анестезина β-диэтиламиноэтанолом в присутствии алкоголята натрия:

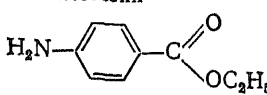
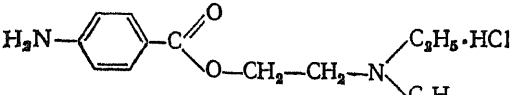
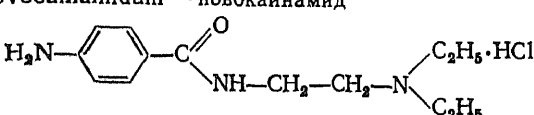
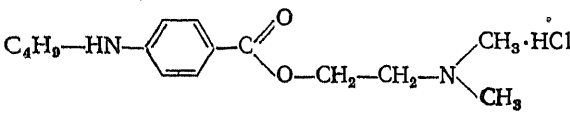


Новокаин можно также получить подобно анестезину путем взаимодействия хлорангидрида *p*-нитробензойной кислоты и β-диэтиламиноэтанола.

27.4. Анестезин, новокаин, новокаиномид и дикаин включены в ГФ X (табл. 62).

Таблица 62

Свойства препаратов — производных *n*-аминобензойной кислоты

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Апаэстезинум — анестезин</p>  <p>Этиловый эфир <i>n</i>-аминобензойной кислоты (ГФ X, ст. 92)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Температура плавления 89—91,5 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, легко — в спирте, эфире, хлороформе, трудно — в жирных маслах и разведенной соляной кислоте</p>
<p>Новокаинум — новокаин</p>  <p>β-Диэтиламиноэтилового эфира <i>n</i>-аминобензойной кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст. 467)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 154—156 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко — в спирте, мало — в хлороформе, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Новокаинамидум — новокаиनाмид</p>  <p>β-Диэтиламиноэтиламида <i>n</i>-аминобензойной кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст. 464)</p>	<p>Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 165—169 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко — в спирте, мало — в хлороформе, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Дикаинум — дикаин</p>  <p>β-Диметиламиноэтилового эфира <i>n</i>-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст. 214)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 147—150 °С</p>	<p>Легко растворим в воде и спирте, трудно растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире</p>

По физическим свойствам препараты, производные *n*-аминобензойной кислоты представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса. Температура плавления препаратов находится в пределах 147—169 °С за исключением анестезина (89—91,5 °С). Анестезин отличается также от других препаратов очень малой растворимостью в воде. Он является слабым основанием, соли его непрочны и быстро гидролизуются. Новокаин, новокаиनाмид и дикаин, представляющие собой гидрохлориды, очень легко или легко растворимы в воде. Все четыре препарата легко растворяются в спирте. Анестезин легко растворим в хлороформе и эфире. Новокаин, новокаиनाмид и дикаин мало растворимы в хлороформе и практически нерастворимы в эфире (см. табл. 62). Таким образом, анестезин легко отличить от других производных *n*-аминобензойной кислоты по физическим свойствам.

27.5. ГФ X рекомендует как общие, так и частные реакции для испытания подлинности препаратов производных *n*-аминобензойной

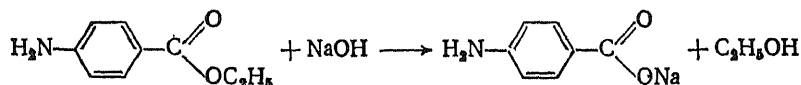
кислоты. Одной из них является реакция образования азокрасителя, общая для соединений, имеющих незамещенную первичную ароматическую аминогруппу (с. 201), поэтому ее дают анестезин, новокаин, новокаинамид. Дикаин не образует азокрасителей, так как является вторичным ароматическим амином. Это позволяет отличать дикаин от других препаратов данной группы.

Для гидрохлоридов (новокаина, новокаиамида, дикаина) общей является реакция обнаружения хлор-иона (с. 18) и реакция выделения осадков оснований препаратов после действия раствором едкого натра. Последняя рекомендуется ГФ X для испытания подлинности новокаина.

Препараты могут быть идентифицированы с помощью некоторых общеалкалоидных реактивов (пикриновой, фосфорновольфрамовой, фосфорномолибденовой кислотами, дихлоридом ртути и др.), а также с помощью реакций галогидирования. Подобно сульфаниламидам (с. 201) и другим первичным ароматическим аминам образуют дибром- или диiodпроизводные анестезина, новокаина, новокаиамида.

Частные реакции основаны на идентификации препаратов или продуктов их гидролиза по образованию окрашенных или нерастворимых в воде соединений.

Для анестезина такой реакцией является омыление препарата в растворе едкой щелочи:



Образовавшийся этиловый спирт можно затем обнаружить по реакции образования йодоформа (с. 95).

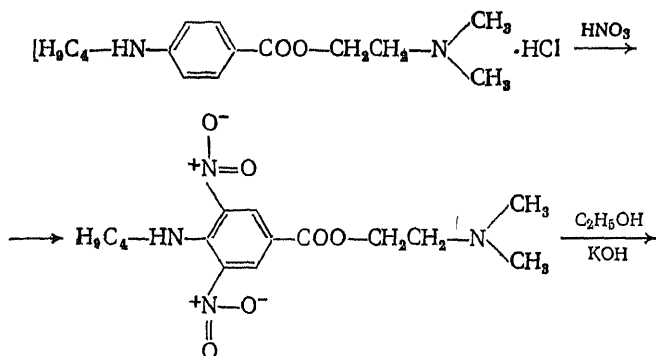
Аналогичную реакцию омыления дают новокаин и дикаин, однако йодоформная проба в этих случаях отрицательная.

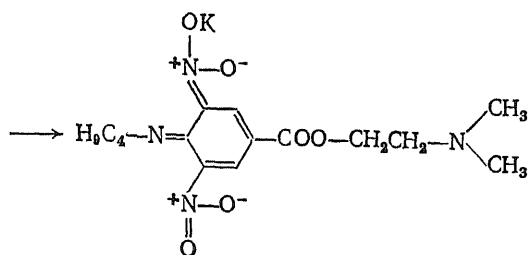
Под действием 5% раствора хлорамина в кислой среде анестезин легко окисляется с образованием окрашенного красно-оранжевого продукта, который легко извлекается эфиром.

Новокаин по ГФ X отличают от совкаина по обесцвечиванию 0,1 н. раствора перманганата калия в кислой среде.

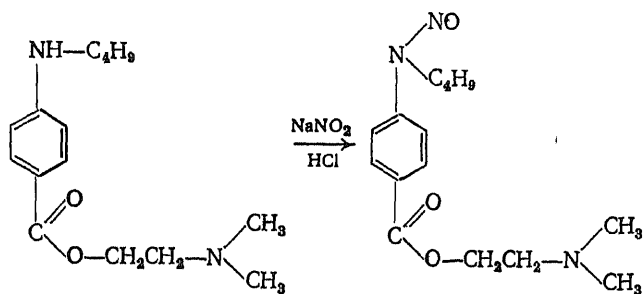
Новокаиамид отличают от новокаина (ГФ X) по образованию вишнево-красного окрашивания после действия ванадатом аммония в присутствии концентрированной серной кислоты.

Дикаин можно отличить от новокаина путем нагревания препарата с концентрированной азотной кислотой. После прибавления к остатку спиртового раствора едкого кали появляется кроваво-красное окрашивание. Реакция основана на нитровании дикаина и последующем образовании калиевой соли орто-хиноидного соединения:





27.6. Для количественного определения препаратов, производных *p*-аминобензойной кислоты ГФ X рекомендует нитритометрический метод. При определении анестезина, новокаина, новокаинамида, как и других первичных ароматических аминов происходит образование солей диазония (с. 204). В случае дикаина (и других вторичных аминов), образуются нитрозосоединения:



Точку эквивалентности при титровании дикаина устанавливают с помощью внешних индикаторов (ГФ X, с. 799).

Препараты, представляющие собой гидрохлориды (новокаин, новокаинамид, дикаин), могут быть количественно определены по связанной соляной кислоте методом нейтрализации (с. 18). Титрование ведут в присутствии хлороформа, который извлекает выделяющееся основание. Возможно также argentометрическое определение этих трех препаратов по иону хлора (с. 21).

Известны методики броматометрического и йодохлорметрического определения анестезина и новокаина, основанные на образовании дибром- и диодпроизводных (с. 205).

Реакция азосочетания и другие цветные реакции могут быть использованы для фотоколориметрического количественного определения препаратов в лекарственных формах.

27.7. Хранят анестезин, новокаин и новокаинамид по списку Б в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света (в банках из оранжевого стекла). Дикаин хранят по списку А в хорошо укупленной таре. Следует иметь в виду, что при несоблюдении условий хранения происходит постепенный гидролиз препаратов, особенно в водных растворах.

Применяют анестезин, новокаин и дикаин в качестве местноанестезирующих средств. Новокаинамид является антиаритмическим средством.

Анестезин ввиду плохой растворимости в воде используют для местной анестезии кожи и слизистых в виде 5—10% мазей, присыпок, масляных растворов, свечей. Внутрь анестезин назначают по 0,25—0,3 г в виде таблеток, порошков. Высшие дозы внутрь: разовая 0,5 г, суточная 1,5 г.

Новокаин широко применяют при инфильтрационной и спинномозговой анестезии в виде 0,25—0,5% водных растворов для внутрикож-

ного, подкожного, внутривенного и внутреннего введения. Сочетание новокаина с адреналином (0,1% раствор) пролонгирует местноанестезирующее действие. В свою очередь новокаин пролонгирует действие пенициллина. Новокаин оказывает также положительный эффект при гипертонии, спазмах кровеносных сосудов, токсикозах у беременных и т. д. (при внутривенном введении). Высшие дозы. внутрь — разовая 0,25 г, суточная 0,75 г, внутримышечно — разовая и суточная 0,1 г (2% раствор), в вену — разовая 0,05 г, суточная 0,1 г (0,25% раствор)

Дикаин активнее новокаина, но и токсичнее его в 10 раз, поэтому он отнесен к списку А. Его назначают главным образом для поверхностной анестезии в глазной и оториноларингологической практике в виде 0,5—2% раствора (в сочетании с адреналином), а также для перидуральной анестезии в виде 0,3% раствора в изотоническом растворе. Высшая доза для анестезии верхних дыхательных путей 0,09 г (3% раствор), для перидуральной анестезии 0,075 г или 25 мл 0,3% раствора (однократно).

Новокаинамид обладает свойством сильно понижать возбудимость и проводимость сердечной мышцы. Поэтому его применяют при расстройствах сердечного ритма в дозах по 0,5—1 г внутрь три раза в день или в вену по 5—10 мл 10% раствора. Высшие дозы: внутрь — разовая 1 г, суточная 4 г, в вену — разовая 1 г, суточная 3 г.

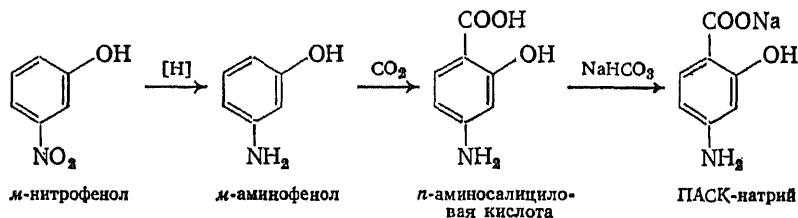
ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ *n*-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

27.8. *n*-Аминосалициловая кислота (ПАСК) впервые описана в 1902 г., однако ее фармакологическое действие было установлено значительно позже (только в 40-х годах). В отличие от *n*-аминобензойной кислоты, которая является фактором нормальной жизнедеятельности микроорганизмов, *n*-аминосалициловая кислота, наоборот, подавляет рост микроорганизмов, т. е. является физиологическим антагонистом *n*-аминобензойной кислоты. Это очень характерный пример того, как незначительное изменение в химической структуре (введение в молекулу фенольного гидроксила) приводит к прямо противоположному физиологическому эффекту.

n-Аминосалициловая кислота и ее производные обладают бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

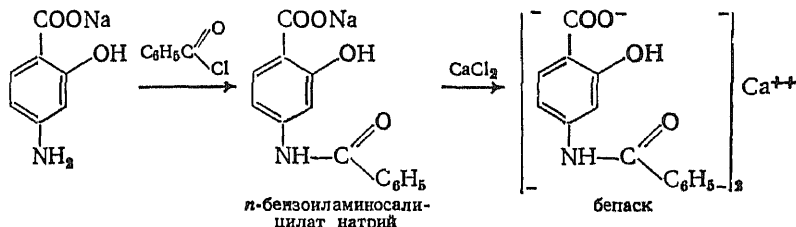
В ГФ X включены два препарата — производные *n*-аминосалициловой кислоты: ее натриевая соль и бепаск-кальциевая соль *n*-бензоил-аминосалициловой кислоты.

27.9. Исходным продуктом синтеза натрия *n*-аминосалицилата может служить *m*-нитрофенол, который гидрируют, карбоксилируют по методу Кольбе (с. 168), а затем нейтрализуют полученную *n*-аминосалициловую кислоту:



Натрия *n*-аминосалицилат используют для синтеза бепаска путем сочетания с хлорангидридом бензойной кислоты и последующим по-

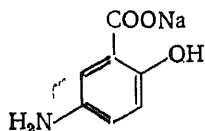
лучением кальциевой соли *p*-бензоиламиносалициловой кислоты:



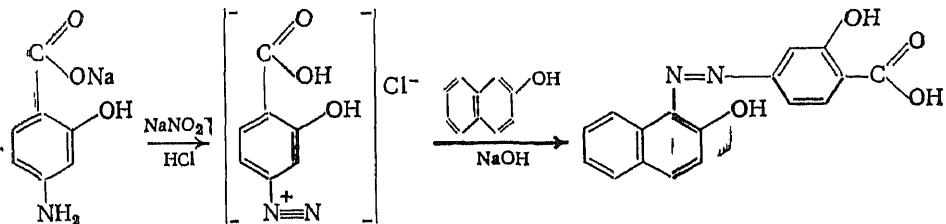
По физическим свойствам препараты (табл. 63) представляют белые порошки, которые могут иметь слабые окрашенные оттенки (желтый, розовый или кремовый). Натриевая соль *p*-аминосалициловой кислоты легко растворима в воде, а бепаск, являющийся кальциевой солью, в воде практически нерастворим. В спирте препараты трудно растворимы.

Поскольку препараты представляют собой соли органических кислот, то при установлении их подлинности обнаруживают наличие иона натрия (с. 20) у натрия аминсалицилата и иона кальция (с. 13) у бепаска (после нагревания препарата в разведенной соляной кислоте).

Оба препарата содержат в молекулах фенольные гидроксилы, поэтому они дают положительные реакции с раствором хлорида окисного железа. Образуются соединения, окрашенные в фиолетовый цвет. После выполнения этой реакции из окрашенного раствора не должно выпадать осадка в течение трех часов. Образование осадка свидетельствует о примеси фармакологически неактивного 5-аминсалицилата натрия в натрия *p*-аминосалицилате:



Натрия *p*-аминосалицилат в отличие от бепаска содержит в молекуле незамещенную первичную ароматическую аминогруппу, поэтому он образует азокраситель красного цвета:

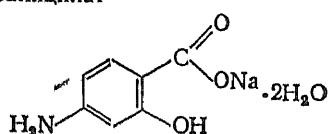
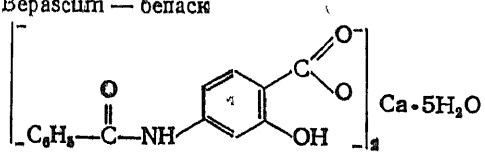


Кроме указанных реакций, которые ГФ X рекомендует для испытания подлинности, натрия *p*-аминосалицилат дает характерные реакции с солями тяжелых металлов за счет наличия карбоксильной и гидроксильной групп. Подлинность этого препарата можно также установить спектрофотометрически. Соотношение оптических плотностей 0,001% раствора препарата при длине волны 265 и 299 нм должно быть в пределах 1,50—1,56.

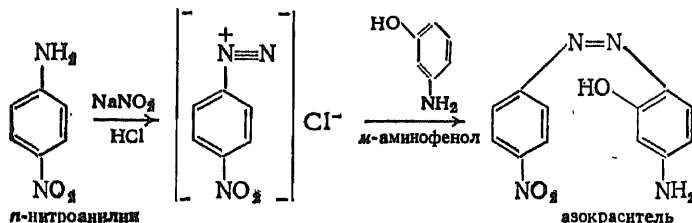
27.10. При испытании доброкачественности натрия *p*-аминосалицилата большое внимание уделяют обнаружению примеси *m*-аминофенола (промежуточный продукт синтеза). Испытание основано на извлечении *m*-аминофенола диэтиловым эфиром и установлении допустимых его

Таблица 63

Свойства препаратов — производных *п*-аминосалициловой кислоты

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Natrii para-aminosalicylas — натрия пара-аминосалицилат</p>  <p>Натриевая соль <i>п</i>-аминосалициловой кислоты (ГФ X, ст. 435)</p> <p>Верасипт — беласк</p>  <p><i>п</i>-Бензонламинсалицилат кальция (ГФ X, ст. 97)</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым или розоватым оттенком мелкокристаллический порошок</p> <p>Белый или белый с кремоватым оттенком порошок</p>	<p>Легко растворим в воде, трудно — в спирте</p> <p>Практически нерастворим в воде, трудно и медленно — в спирте, растворим в метаноле с образованием слегка мутноватых растворов</p>

количеств с помощью реакции образования азокрасителя с *п*-нитроанилином. Параллельно выполняют контрольный опыт с эталоном.



С помощью аналогичной реакции устанавливают отсутствие примесей первичных ароматических аминов в беласке (в качестве азосоставляющей используют β-нафтол).

Количественное определение натрия *п*-аминосалицилата можно выполнить различными методами. ГФ X рекомендует нитритометрию (с. 204) с внешним индикатором (йодкрахмальной бумагой). Определение можно также выполнить путем нейтрализации, аргентометрически (путем осаждения серебряной соли и титрования избытка нитрата серебра), броматометрическим и йодохлорметрическим методами подобно определению сульфаниламидных препаратов (с. 205).

Беласк количественно определяют по иону кальция трилонометрическим методом (с. 53). Предварительно препарат сжигают и прокаливают в муфеле.

Хранят препараты в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом, защищенном от света месте, чтобы не допустить образования примесей продуктов разложения.

Натрия *п*-аминосалицилат и беласк применяют в медицинской практике в качестве противотуберкулезных средств.

Назначают оба препарата для лечения различных форм туберкулеза по 2—3 г. Столь большие дозы требуют высокой степени чистоты препаратов. Нередко сочетают производные *п*-аминосалициловой кислоты с другими противотуберкулезными средствами.

Текст-задание

- 27.1. К аминокислотам ароматического ряда относятся производные ... и .. кислот, формулы которых: ... Общие формулы препаратов ... и ... могут быть представлены: ... и ... Их химические свойства и превращения обусловлены ... Препараты производные *п*-аминобензойной кислоты представляют либо ... , либо ... Способы получения сложных эфиров основаны на ... по общей схеме: ... , а для испытаний используют реакции Препараты производные *п*-аминосалициловой кислоты представляют ... , их получают из ... , а испытывают ...
- 27.2. Пара-аминобензойная кислота является фактором ... Ее сложные эфиры применяют в качестве ... Предпосылкой их синтеза явилось ... , в результате чего установлена структура ... группы: ... На этой основе было синтезировано и исследовано ... , из которых ... действие проявили производные ... (с общей формулой: ...). В числе последних ... Новокаинамид отличается от ... палочником ... , вследствие чего он обладает ...
- 27.3. Исходным продуктом синтеза ... служит ... , которую получают из ... путем ... по схеме: ... Аспестезин синтезируют из ... с последующим ... по схеме: ... Наиболее ... способ получения новокаина основан на ... по схеме: ... Новокаин можно также получить из ... (подобно ...).
- 27.4. Анестезин, новокаин, новокаинамид и дикаин включены в ... их латинские ... (...), ... (...), ... (...) и рациональные названия: ... различия в химической структуре ... По физическим свойствам они представляют ... Растворимость в воде ... , в спирте ... , в хлороформе и в эфире ... Анестезин по ... можно отличить от ...
- 27.5. Для испытания подлинности ... ГФ X рекомендует ... Реакция образования азокрасителя является общей: ... для ... Из производных *п*-аминобензойной кислоты эту реакцию дают ... Дикаин не образует ... , так как является ... Для препаратов гидрохлоридов: ... общей является реакция на ... ион и реакция ... Препараты этой группы идентифицируют с помощью общеалкалоидных реактивов: ... , а также реакцией ... , в результате последних образуются ... , формулы которых: ... Частные реакции основаны ... , их используют для ... Для анестезина таким испытанием является ... по схеме: ... с последующим обнаружением ... по реакции: ... Аналогичную реакцию ... , но без ... дают ... Аспестезин под действием ... окисляется с образованием ... Новокаин отличают от ... по ... , а новокаинамид от ... по ... Дикаин можно отличить от ... по ... ; происходит реакция: ...
- 27.6. Количественное определение ... выполняют по ГФ X ... методом. При определении ... происходит ... по схеме: ... Точку эквивалентности устанавливают с помощью ... , в случае внешнего индикатора ... происходят реакции: ... , внутренними индикаторами служат ... Препараты, представляющие гидрохлориды: ... можно определить по ... (в присутствии ...) или ... методом. Известны также способы ... и ... определения с помощью реакций галондирования: ... Для фотокориметрического определения ... используют ...
- 27.7. Хранят препараты ... по списку ... в ... таре, а ... по списку ... в ... таре. При несоблюдении условий хранения происходит ... Применяют анестезин, новокаин и дикаин в качестве ... , а новокаинамид как ... Анестезин ввиду ... используют для ... , внутрь назначают в виде ... , высшие дозы ... Новокаин применяют для ... в виде ... , его вводят ... Новокаин пролонгирует ... и оказывает положительный эффект при ... Высшие дозы новокаина: ... Дикаин активнее ... , но и ... новокаина, поэтому он отнесен к ... Назначают дикаин для ... в виде ... , а также для ... в виде ... Высшие дозы дикаина: ... Новокаинамид обладает свойством ... поэтому его применяют при ... по ... в виде ... Высшие дозы новокаиамида: ...
- 27.8. *п*-Аминсалициловая кислота получена в ... г., но ее ... действие установлено В отличие от *п*-аминобензойной кислоты она ... , т. е. является ее Это пример зависимости ... от ... *п*-Аминсалициловая кислота и ее ... обладают ... в отношении ... В ГФ X включены препараты ... (...) и ... (...), формулы которых: ...
- 27.9. Источником синтеза *п*-аминосалицилата является ... , синтез идет по схеме: ... Беспаск получают из ... по схеме: ... По ... свойствам препараты представляют ... , их растворимость в воде ... , в спирте ... Подлинность препаратов устанавливают по наличию ионов ... Ион кальция открывают по реакции: ... Оба препарата образуют ... с ионами ... железа, ввиду наличия в молекуле ... После выполнения реакции не должно ... в течение ... , так как это свидетельствует о присутствии ... , формула которого: ... Натрия *п*-аминосалицилат в отличие от ... содержит в молекуле ... , поэтому образует ... по схеме: ... Натрия *п*-аминосалицилат дает ... реакции с солями ... металлов; его подлинность можно также установить ... по соотношению ... при ...
- 7.10. При испытании доброкачественности ... обнаруживают примесь ... , который является ... Испытание основано на ... и установлении ... с помощью реакции ... по схеме: ... Аналогичную реакцию используют для ... в беспаске. Количественно натрий *п*-аминосалицилат по ГФ X определяют ... методом (индикатор ...)

Определять можно также ... методами, с помощью реакций: ... Беспаск определяют по ... , методом ... после Хранят препараты в ... таре, в ... месте, чтобы Применяют в качестве Назначают для ... по ... , что требует Сочетают с другими

Глава 28. КРАСИТЕЛИ И ЭЛЕМЕНТОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Понятие о химиотерапевтических средствах

28.1. Химиотерапевтическими называют лекарственные средства, применяемые для специфического лечения инфекционных и паразитарных заболеваний. Действие этих средств основано на нарушении жизнедеятельности или уничтожении возбудителя заболевания без оказания существенного вреда организму человека (или животного).

Химиотерапия возникла на рубеже XX века в связи с бурным развитием медицины, биологии и химии. Первые попытки лечения инфекционных заболеваний путем приема внутрь дезинфицирующих средств (фенол, сулема), предпринятые Р. Кохом, не дали положительных результатов.

Создателем химиотерапии является русский врач Д. Л. Романовский. Он сформулировал в 1891 г. основы этой науки, указав, что нужно искать «вещество, которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему и вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте». Это определение полностью сохранило свое значение до наших дней.

Высказанные Д. Л. Романовским теоретические предпосылки были подтверждены им при изучении хинина, который после введения в организм вызывал деструктивные изменения у возбудителя заболевания.

Широкие исследования в области применения красителей в качестве лекарственных средств были проведены немецким ученым П. Эрлихом (1854—1915) в конце XIX века. Им впервые предложен термин «химиотерапия».

Следующий этап в создании химиотерапевтических средств в ряду элементарноорганических соединений также связан с именем П. Эрлиха (1905—1910). Разработанные им теоретические положения явились основой для получения препаратов мышьяка, которые имеют большое значение и в современной медицине.

Основываясь на исследованиях П. Эрлиха, его ученики и последователи создали синтетические противомаларийные средства (1926). Большая роль в развитии этого направления принадлежит исследованиям, проведенным во ВНИХФИ проф. О. Ю. Магидсоном.

Создание сульфаниламидных препаратов, положившее начало новой эры в развитии химиотерапии, связано с изучением азокрасителя пронтозила в 1932 г. (с. 194).

Современная химиотерапия располагает огромным арсеналом лекарственных средств, среди которых важнейшее место занимают антибиотики. Впервые открытый в 1929 г. англичанином Флемингом антибиотик пенициллин явился родоначальником целой отрасли науки и промышленности новых эффективных химиотерапевтических средств (с. 523).

Таким образом, химиотерапия прошла в своем развитии несколько этапов, в течение которых были исследованы и применены в качестве лекарственных средств красители, элементарноорганические соединения, сульфаниламидные препараты и антибиотики.

Красители как химиотерапевтические средства

28.2. Применяемые в качестве химиотерапевтических средств красители представляют собой лишь небольшую часть известных в настоящее время соединений этого ряда. По химическому строению среди них можно выделить четыре группы соединений. Две из них — соединения ароматического ряда (азокрасители и производные трифенилметана), а две относятся к гетероциклическим соединениям — производным тиазина и производным акридина.

Химиотерапевтические средства из ряда азокрасителей представляют сейчас исторический интерес, ибо их исследование явилось теоретической предпосылкой создания элементарорганических и сульфаниламидных препаратов.

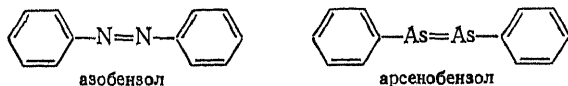
К числу производных трифенилметана относятся фенолфталеин, рассмотренный как производное фенола (с. 159), а также ряд других лекарственных веществ (бриллиантовый зеленый, кристаллический фиолетовый и др.).

Производные тиазина и акридина будут рассмотрены в соответствии с химической классификацией в ряду лекарственных веществ, имеющих гетероциклическую структуру (с. 327 и 330).

Круг лекарственных веществ из числа красителей с каждым годом все более сужается. Это вызвано тем, что на смену им создаются новые, более эффективные химиотерапевтические средства вначале из числа элементарорганических соединений, а затем сульфаниламидных препаратов и антибиотиков. Однако целый ряд красителей сохранили свое значение как химиотерапевтические и диагностические средства.

Роль элементарорганических соединений в современной медицине и их значение для химиотерапии

28.3. Логическим продолжением исследований в области применения красителей в качестве лекарственных веществ была попытка использовать для этой цели элементарорганические соединения. Большая заслуга в этом отношении принадлежит немецкому химику П. Эрлиху. Им сформулирован и применен «принцип химической вариации» (создание веществ на основе замены в молекуле одних радикалов другими). В результате планомерных исследований П. Эрлих синтезировал большое число органических соединений пятивалентного мышьяка (атоксил, осарсол, аминарсон и др.), а затем показал, что в организме происходит процесс восстановления соединений пятивалентного мышьяка в трехвалентные. Это послужило основой для создания так называемых сальварсановых препаратов (производных арсенобензола), содержащих два атома трехвалентного мышьяка, связанных по типу азобензола:



Следовательно, азокрасители явились своеобразным прообразом в создании сальварсановых препаратов.

Опыт введения атомов мышьяка в молекулы органических соединений показал, что при наличии непосредственной связи мышьяка с углеродом резко (в 80—200 раз) снижается токсичность этого элемента по отношению к организму человека. Вместе с тем возрастает активность химиотерапевтического действия такого соединения по отношению к возбудителям заболеваний.

Установленные П. Эрлихом закономерности послужили основой создания химиотерапевтических средств для лечения сифилиса, возвратного тифа, малярии и других заболеваний. П. Эрлих и его последователи синтезировали и исследовали на микроорганизмах и животных действие нескольких сотен органических соединений мышьяка. В последующие годы были созданы лекарственные вещества из числа элементарорганических соединений ртути, висмута, сурьмы.

В современной медицине некоторые химиотерапевтические препараты из числа элементарорганических соединений (мышьяка, ртути, висмута, сурьмы) сохранили свое значение. Их применяют наряду с антибиотиками и сульфаниламидами или в сочетании с ними для лечения различных инфекционных, венерических заболеваний.

Необходимость отечественного производства препаратов из числа элементарорганических соединений стала очевидной в период первой мировой войны, когда Германия прекратила импорт лекарств в Россию. Крупные исследования в этом отношении были проведены И. И. Остромысленским, Г. А. Кирхгофом, Н. М. Кижнером, М. Я. Крафтом и другими русскими учеными. На основе этих исследований создано первое производство препаратов типа сальварсана.

Крупный вклад в создание элементарорганических соединений мышьяка и их исследование сделан ВНИХФИ им. Орджоникидзе. В 1924 г. по решению управления химической промышленности ВСНХ производство сальварсановых препаратов было сосредоточено на одном из химико-фармацевтических заводов, где Г. А. Кирхгоф и его сотрудники развернули исследования. В последующие годы профессором ВНИХФИ М. Я. Крафтом совместно с сотрудниками были разработаны оригинальные методы синтеза аминарсона, новарсенола, миарсенола и других препаратов, которые в 1940 г. внедрены в производство. Этой же группой ученых исследована химическая структура новарсенола, миарсенола, химические свойства этих препаратов.

Методы исследования отдельных элементов в элементарорганических соединениях

28.4. Элементарорганические соединения в отличие от неорганических содержат атомы элементов в неионизированном состоянии. Поэтому необходимым условием качественного и количественного анализа этих соединений является предварительная минерализация (разрушение органической части молекулы) с образованием ионов элементов.

Способы минерализации можно разделить на три группы: озоление, минерализация в присутствии окислителей и минерализация в присутствии восстановителей.

Озоления достигают путем сжигания и прокаливания. Способ пригоден только для соединений висмута, так как мышьяк- и ртутьсодержащие соединения при этом возгоняются. Для качественного анализа препараты мышьяка можно озолить в присутствии смеси для спекания, состоящей из нитратов и карбонатов. Мышьяк окисляется до арсенат-ионов, которые затем обнаруживают с помощью реакций на соединения пятивалентного мышьяка (с. 37).

Минерализацию в присутствии окислителей можно осуществить с помощью концентрированной серной кислоты (при определении соединений сурьмы), концентрированной серной кислотой в присутствии перманганата калия или перекиси водорода, концентрированной серной кислотой в присутствии азотной кислоты. Два последние способа применяют наиболее часто. Они пригодны для анализа большинства элементарорганических соединений мышьяка, ртути.

Минерализацию в присутствии восстановителей выполняют, используя, например, для этой цели смесь концентрированной серной кислоты

с сульфитом калия (способ применим для анализа препаратов мышьяка).

ГФ X для количественного определения препаратов мышьяка рекомендует способ, основанный на минерализации с последовательным применением вначале окислителей (смеси концентрированных серной и азотной кислот), а затем восстановителя — гидразина, для восстановления минерализованного мышьяка в трехвалентное состояние. Трехвалентный мышьяк определяют броматометрическим методом (с. 38).

Классификация элементарганических соединений

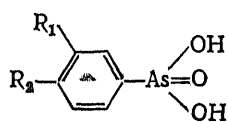
28.5. Применяемые в медицинской практике элементарганические соединения могут быть разделены на четыре группы по характеру элемента, входящего в состав молекулы: соединения мышьяка, сурьмы, висмута, ртути. Наиболее широко применяют в качестве химиотерапевтических средств элементарганические соединения мышьяка и ртути.

Фармакопейные элементарганические препараты мышьяка могут быть подразделены на две группы: соединения пятивалентного мышьяка (осарсол и аминарсон) и соединения трехвалентного мышьяка (новарсенол и миарсенол). Из элементарганических соединений ртути наиболее широкое применение имеет препарат промеран, который включен в ГФ X.

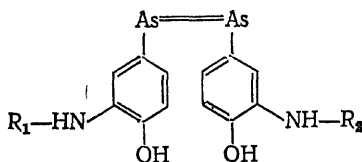
ПРЕПАРАТЫ МЫШЬЯКА

28.6. Предпосылкой для применения элементарганических соединений мышьяка в качестве лекарственных средств явилось их химиотерапевтическое действие в отношении возбудителей заболеваний, вызванных спирохетами и некоторыми простейшими. Несмотря на то что ядовитое действие мышьяка в соединениях с углеродом резко снижается по сравнению с неорганическими соединениями, алифатические элементарганические соединения мышьяка (производные метил- и диметиларсоновой кислоты) имеют довольно высокую токсичность. Поэтому в медицине они применялись очень ограниченно. В современной химиотерапии находят применение ароматические элементарганические соединения трех- и пятивалентного мышьяка.

В ГФ X включены ароматические элементарганические соединения пятивалентного мышьяка: аминарсон, осарсол (производные фенолмышьяковой кислоты) и трехвалентного мышьяка: новарсенол и миарсенол (производные 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола). Общие формулы этих препаратов могут быть представлены следующим образом:



производные фенолмышьяковой кислоты



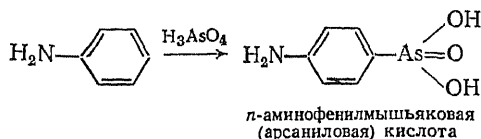
производные 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола

В способах получения, физических свойствах и испытаниях этих препаратов имеются как общие, так и индивидуальные особенности.

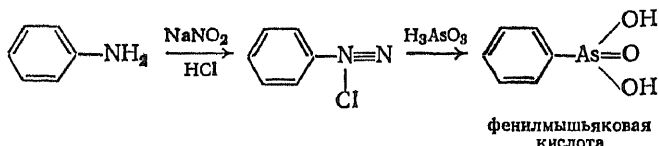
Синтез элементарганических соединений мышьяка

28.7. Основным этапом синтеза элементарганических соединений мышьяка является введение атома мышьяка в органическую молекулу. Этот процесс может быть осуществлен путем прямого или косвенного арсонирования,

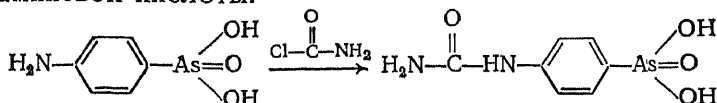
Прямое арсонирование осуществляют путем непосредственного действия мышьяковой кислоты (арсенатами) на ароматический амин (или фенол):



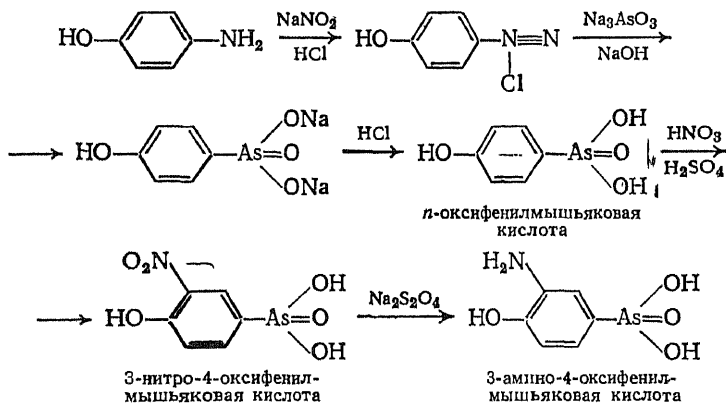
Косвенное арсонирование заключается в предварительном превращении ароматического амина в диазосоединение, которое затем взаимодействует с мышьяковистой кислотой (арсенитами):



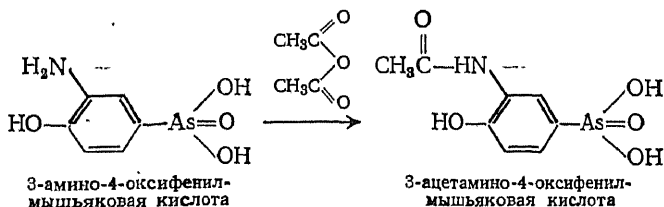
Синтез аминарсона осуществляют из л-аминофенилмышьяковой (арсаниловой) кислоты, полученной предварительно путем прямого арсонирования. Вторым исходным продуктом синтеза является хлорангидрид карбаминовой кислоты.



Исходным продуктом синтеза осарсола, новарсенола и миарсенола является 3-амино-4-оксифенилмышьяковая кислота, которую получают из отечественного л-аминофенола. Мышьяк вводят в органическую молекулу путем косвенного арсонирования. Затем л-оксифенилмышьяковую кислоту нитруют (смесью концентрированных азотной и серной кислот) и восстанавливают гидросульфитом натрия:



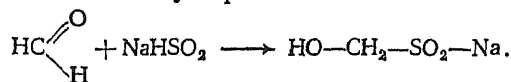
Осарсол получают путем ацетилирования (уксусным ангидридом) 3-амино-4-оксифенилмышьяковой кислоты:



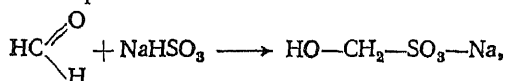
Синтез новарсенола состоит из трех процессов: получения ронгалита (формальдегидсульфоксилата натрия), получения 3,3'-диамино-4,4'-ди-

оксиарсенобензола и взаимодействия этих двух веществ между собой.

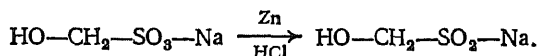
Ронгалит может быть получен путем присоединения молекулы формальдегида к натриевой соли сульфоксиловой кислоты:



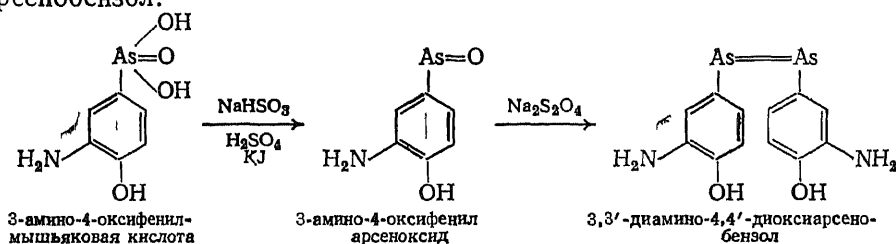
Исходными продуктами другого способа получения ронгалита являются формальдегид и бисульфит натрия. Вначале образуется оксиметилен-сульфонат натрия:



который затем восстанавливают до ронгалита:

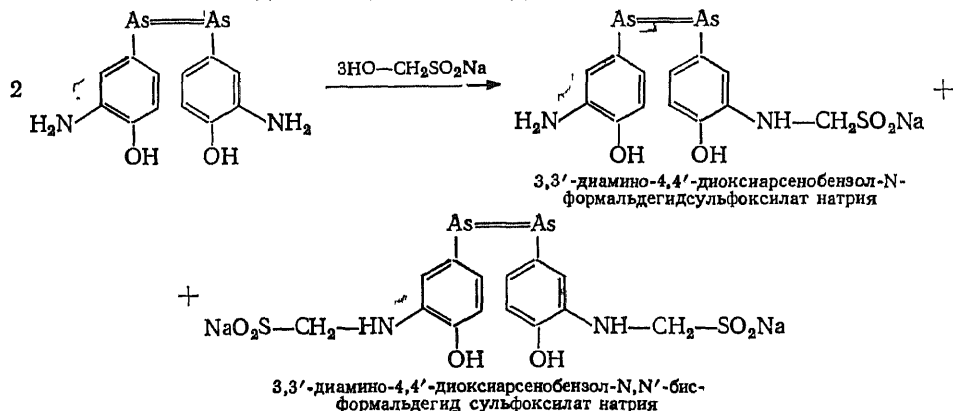


Для получения 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола на 3-амино-4-оксифенилмышьяковую кислоту действуют гидросульфитом натрия в кислой среде (в присутствии катализатора — йодида калия). При этом происходит восстановление пятивалентного мышьяка в трехвалентный с образованием 3-амино-4-оксифениларсеноксида. Последний затем в присутствии гидросульфита натрия образует 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензол:

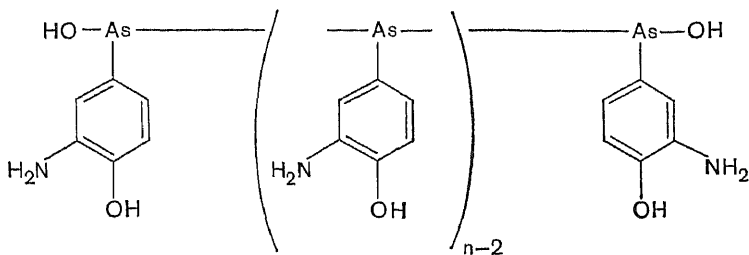


Это вещество впервые было синтезировано П. Эрлихом и в виде дигидрохлорида под названием сальварсана применялось в медицине. Однако вследствие легкой окисляемости, нестойкости (особенно в растворах) и токсичности были созданы производные сальварсана, в частности неосальварсан, полученный П. Эрлихом из сальварсана и ронгалита.

Третий процесс, происходящий при синтезе отечественного препарата новарсенола, заключается во взаимодействии двух молей 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензола с 3 молями ронгалита. В результате получается смесь моно- и дизамещенного соединений:



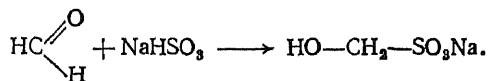
По современным представлениям (М. Я. Крафт, Г. А. Башук), сальварсан и его производные (неосальварсан, новарсенол, миарсенол) имеют полимерную структуру:



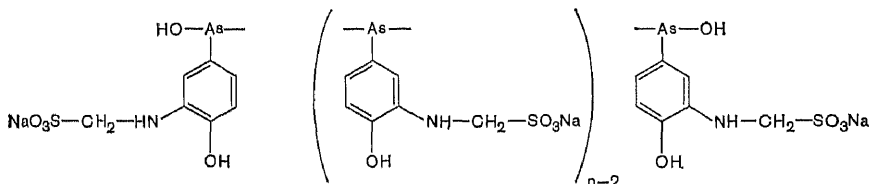
Степень полимеризации (n) находится в зависимости от условий процесса восстановления 3-амино-4-оксибензойной кислоты и может быть равна от 8 до 15. Величина молекулярной массы полимера оказывает большое влияние на физические, химические свойства препарата, его токсичность.

Высказаны также представления о том, что полимеры сальварсана и его производных имеют циклическую (глобулярную) структуру (М. Я. Крафт, Л. Полинг).

Синтез миарсенола отличается от синтеза новарсенолола только тем, что 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензол конденсируют не с ронгалитом, а с оксиметиленсульфонатом натрия (промежуточным продуктом синтеза ронгалита):



Полимерная структура миарсенола имеет вид:



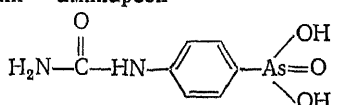
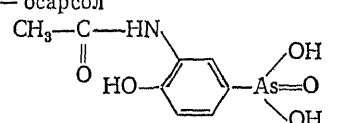
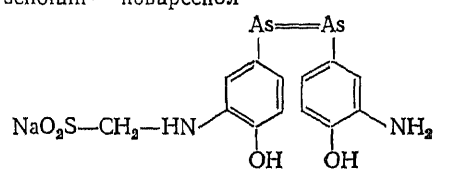
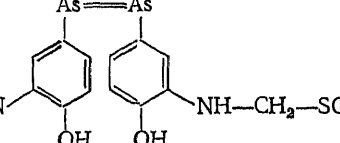
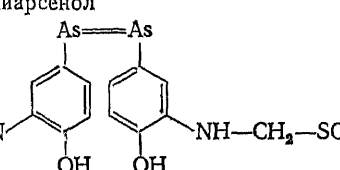
Свойства элементарганических препаратов мышьяка

28.8. Свойства элементарганических соединений мышьяка находятся в зависимости от их химической структуры (табл. 64).

По физическим свойствам (табл. 64) препараты пятивалентного мышьяка (аминарсон, осарсол) представляют собой белые мелкокристаллические порошки, трехвалентного (новарсенол, миарсенол) — желтые или светло-желтые аморфные порошки. Различаются они и по растворимости в воде. Аминарсон и осарсол, представляющие собой производные фенолмышьяковой кислоты, мало растворимы в воде, а новарсенол и миарсенол, содержащие в молекуле гидрофильные группы (и ион натрия), легко растворимы в воде с образованием растворов нейтральной реакции (рН раствора новарсенолола 7,0—7,5). В спирте и эфире фармакопейные препараты мышьяка практически нерастворимы или очень мало растворимы. Аминарсон и осарсол, являясь кислотами, растворяются в растворах едких и углекислых щелочей, а осарсол также в растворе аммиака.

Таблица 64

Свойства препаратов — производных элементарноорганических соединений мышьяка

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Amiparsonum — аминарсон</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок. Температура плавления 172—174 °С (с разложением)</p>	<p>Мало растворим в воде и спирте, очень мало в эфире и хлороформе, легко — в растворах едких и углекислых щелочей</p>
<p>n-Карбамидофенилмышьяковая кислота (ГФ X, ст. 486)</p>		
<p>Ozarsolum — осарсол</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха</p>	<p>Очень мало растворим в воде и спирте, растворим в растворах едких, углекислых щелочей и аммиака</p>
<p>3-Ацетамино-4-оксифенилмышьяковая кислота (ГФ X, ст. 486)</p>		
<p>Novarsenolum — новарсенол</p> 	<p>Желтый порошок</p>	<p>Легко растворим в воде, практически нерастворим в безводном спирте и эфире</p>
<p>Смесь 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензол-N-формальдегидсульфоксилата натрия</p>		
		
<p>с 3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензол-N,N'-бис-формальдегид сульфоксилатом натрия (ГФ X, ст. 461)</p>		
<p>Muarssenolum — миарсенол</p> 	<p>Светло-желтый, легкий, аморфный порошок</p>	<p>Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте и эфире</p>
<p>3,3'-Диамино-4,4'-диоксиарсенобензол-N,N'-бис-метансульфат натрия (ГФ X, ст. 416)</p>		

Чрезвычайно большое значение для применения в медицинской практике имеют химические свойства новарсенола и миарсенола, которые зависят от химической структуры этих препаратов. Несмотря на идентичные условия получения химические свойства, а главное, токсичность новарсенола и миарсенола оказывались различными.

М. Я. Крафтом с сотрудниками было показано, что изменение токсичности и фармакологической активности сальварсановых препаратов зависит от химической структуры образующихся полимеров. Подтверждением этой гипотезы являются коллоидные свойства и вязкость рас-

творов препаратов, интенсивно желтое их окрашивание, а также явление «дефекта йода».

Сущность «дефекта йода» заключается в том, что при титровании новарсенола на одну его молекулу расходуется не 8 эквивалентов йода (как это должно быть теоретически), а 7,5—7,8 эквивалентов, причем указанное дробное количество эквивалентов у разных серий препаратов различно и соответствует полимерам, содержащим 10—20 атомов мышьяка в молекуле.

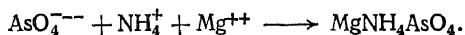
Таким образом, имеется тесная взаимосвязь между структурой полимеров, токсичностью и фармакологическим действием этих препаратов.

Вот почему новарсенол и мварсенол подвергают не только тщательному химическому, но также биологическому и клиническому контролю (ГФ X, с. 957).

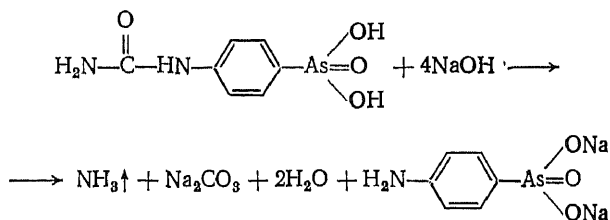
Испытание на подлинность

28.9. Для определения подлинности элементарорганических препаратов мышьяка используют как общие реакции на всю группу, так и частные реакции, позволяющие отличить один препарат от другого.

Общей является реакция обнаружения органически связанного мышьяка. Препараты прокаливают в фарфоровом тигле со смесью для спекания (смесь химически чистых карбонатов натрия и калия с нитратом калия) и после охлаждения нейтрализуют азотной кислотой. Органическая часть молекулы разрушается, а мышьяк окисляется до арсенат-иона. Последний обнаруживают по образованию белого кристаллического осадка магний-аммоний арсената после действия раствором аммиака и магнезиальной смесью (с. 37):

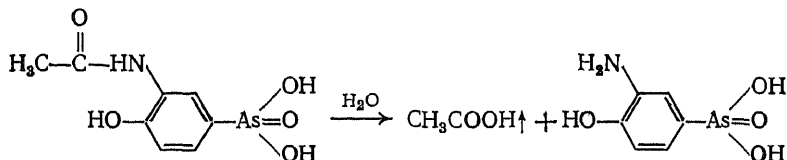


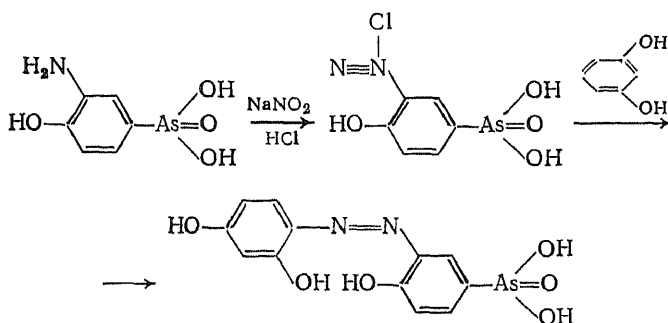
Частной является реакция на наличие карбамидной группы в молекуле аминарсона. При нагревании препарата с раствором щелочи выделяется аммиак, который обнаруживают по изменению окраски красной лакмусовой бумаги:



Эта реакция рекомендована ГФ X для отличия аминарсона от других препаратов данной группы.

Осарсол идентифицируют по появлению запаха уксусной кислоты при кипячении с разведенной серной кислотой и образованию азокрасителя (окрашенного в красный цвет) при последующем сочетании продукта гидролиза с нитритом натрия и резорцином:



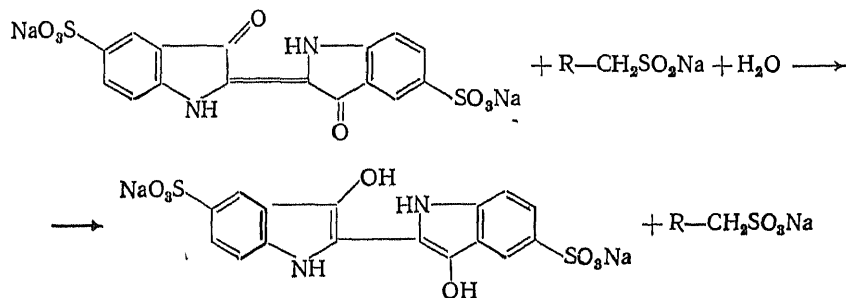


Новарсенол и миарсенол дают положительную реакцию на органически связанный мышьяк и на паличье иона натрия (по окраске бесцветного пламени в желтый цвет). Обе реакции являются общими для этих препаратов.

При подкислении раствора новарсенолола разведенной соляной кислотой выпадает желтый осадок новарсенолола-кислоты. Последующее нагревание смеси приводит к выделению сернистого ангидрида (за счет разложения сульфоксильной группы). Его обнаруживают либо по запаху, либо по выделению йода из раствора йодата калия (синее бумага, смоченная смесью крахмала с йодатом калия). Миарсенол дает эту реакцию только при действии концентрированной соляной кислотой, причем выделяется не только сернистый ангидрид, но и формальдегид.

Частной для новарсенолола является реакция с 1% раствором нитропруссидом натрия (в присутствии едкого натра). Образуется красно-оранжевое окрашивание, которое при добавлении ледяной уксусной кислоты переходит в светло-зеленое. Это специфическая реакция на новарсенол, позволяющая отличать его от других препаратов мышьяка, в том числе миарсенолола. Она обусловлена наличием первичной ароматической аминогруппы в молекуле новарсенолола и в *мета*-положении по отношению к ней органически связанного трехвалентного мышьяка.

Для отличия новарсенолола от миарсенолола ГФ X рекомендует реакции, основанные на различии восстановительной активности этих препаратов. Так, новарсенол ввиду восстановительных свойств сульфоксильных группировок обесцвечивает 0,01% раствор индигокармина. Последний превращается в бесцветную лейкоформу, а метилсульфоксильные группы новарсенолола окисляются до метилсульфоновых:

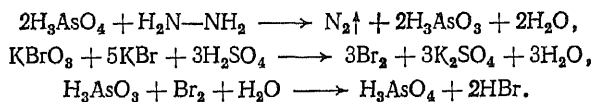


Восстановительная активность у раствора миарсенолола проявляется в меньшей степени. Он не обесцвечивает раствор индигокармина, но восстанавливает раствор нитрата серебра (появляется бурое окрашивание, переходящее в темно-коричневое).

28.10. Испытания на доброкачественность и количественное определение

Оценку доброкачественности препаратов производят по отсутствию в аминарсоле, осарсоле и миарсеноле примесей свободных аминокислот (с помощью реакции диазотирования) и арсенат-ионов (по реакции с магниезальной смесью без предварительной минерализации препарата). Необходимым испытанием доброкачественности новарсенола является установление йодного числа (количество 0,1 н. раствора йода, которое связывается с новарсенолом).

Количественное определение всех элементарорганических препаратов мышьяка по ГФ X проводят броматометрическим методом после предварительного разрушения органической части молекулы. Разрушают путем нагревания препарата со смесью концентрированных азотной и серной кислот. Органически связанный мышьяк образует при разрушении в основном пятивалентные и частично трехвалентные ионы. Затем для восстановления пятивалентного мышьяка до трехвалентного смесь нагревают с сульфатом гидразина. После этого вносят бромид калия, индикатор метиловый красный и титруют 0,1 н. раствором бромата калия до обесцвечивания индикатора.



Учитывая непостоянство химического состава, расчет количественного содержания новарсенола и миарсенола в препарате ведут на мышьяк (которого должно быть соответственно 19—20% и 18,2—19,2%).

Хранение и применение

28.11. Хранят все препараты мышьяка по списку А. Аминарсон и осарсол необходимо сохранять в хорошо укупореженных склянках из темного стекла.

Новарсенол и миарсенол очень легко окисляются кислородом воздуха не только в растворах, но и в порошках. Это обуславливает необходимость соблюдения специальных условий их хранения и применения.

Новарсенол и миарсенол выпускают в запаянных ампулах по 0,15; 0,3; 0,45 и 0,6 г, которые хранят в прохладном, защищенном от света месте. На этикетках ампул с новарсенолом и миарсенолом указывают номер серии и срок годности, а в каждую упаковку кладут инструкцию по применению препарата. Если внешний вид препарата изменяется (происходит спекание, наблюдается неоднородность или изменение цвета), то он не допускается к применению. Новарсенол и миарсенол должны хорошо растворяться в дважды перегнанной воде с образованием прозрачного раствора, которые тотчас вводят больному. Стояние растворов на воздухе даже в течение 5 мин приводит к окислению препаратов и делает их непригодными для употребления.

28.12. Применяют элементарорганические препараты мышьяка в качестве противоамебных и противосифилитических средств. Механизм действия их основан на способности блокировать сульфгидрильные (тиоловые) ферментные системы микроорганизмов — возбудителей заболеваний.

Аминарсон и осарсол применяют в качестве противоамебного средства (при амебной дизентерии) по 0,25 г 3 раза в день. Высшие дозы: разовая 0,25 г, суточная 1 г (внутрь). Кроме того, их назначают в виде вагинальных шариков (по 0,12 г) для лечения трихомонадных вагинитов.

Осарсол, новарсенол и миарсенол являются противосифилитическими средствами.

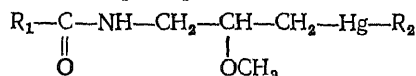
Осарсол применяют для лечения поздних форм сифилиса. Назначают внутрь по 0,25 г на прием по определенной схеме, по 30—40 г на курс лечения

Новарсенол назначают для лечения различных форм сифилиса (в сочетании с антибиотиками и другими элементарноорганическими соединениями) по определенной схеме. Начальная доза 0,15—0,3 г, затем ее повышают до высшей разовой дозы — 0,6 г (один раз в 5—6 дней). Препарат вводят только внутривенно. Общая доза на курс лечения 4,5—5,5 г

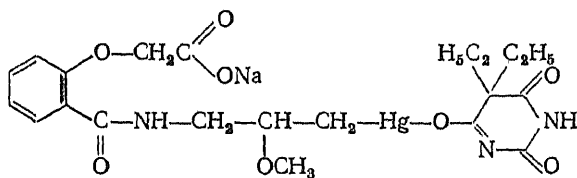
Миарсенол в отличие от новарсенола вводят внутримышечно (об этом свидетельствует само название препарата). Назначают его для лечения различных форм сифилиса, а также в случаях плохой переносимости новарсенола. Высшая доза, как и поварсенола, 0,6 г, но внутримышечно (один раз в 5—6 дней).

ПРЕПАРАТЫ РТУТИ

28.13. Неорганические соединения ртути, в особенности сулема, каломель (с. 59) были единственными средствами для лечения сифилиса до создания сальварсановых препаратов. Известна чрезвычайно высокая токсичность растворимых неорганических соединений ртути, обусловленная ее ионогенным состоянием. Создание элементарноорганических соединений позволило несколько снизить токсичность ртути, однако она оставалась все еще высокой. Вот почему после создания сальварсановых препаратов и особенно антибиотиков практически отказались от применения элементарноорганических препаратов ртути в качестве химиотерапевтических средств. Однако в процессе синтеза и фармакологического исследования большого количества элементарноорганических соединений ртути было установлено диуретическое действие некоторых из них. Общая формула таких препаратов



Длительное время с этой целью применялся препарат меркузал, который представляет собой водный 10% раствор натриевой соли 3-ртутокси-2-метоксипропиламида салициловой кислоты в сочетании с барбиталом (в эквимолекулярных соотношениях):



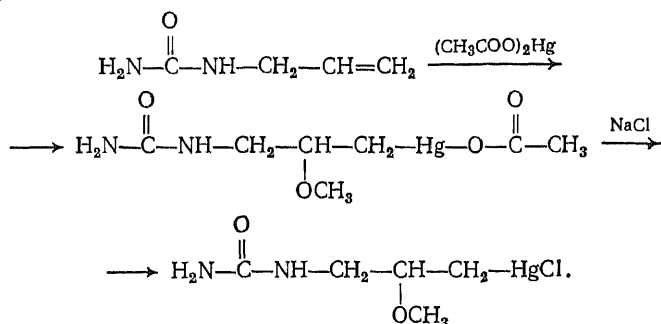
Свойства промерана

Таблица 65

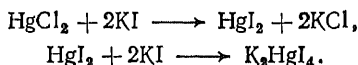
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Промегалит — промеран $H_2N - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{C}} - NH - CH_2 - \underset{\text{OCH}_3}{\underset{ }{CH}} - CH_2 - HgCl$ 3-Хлормеркури-2-метоксипропилмочевина (ГФ X, ст 557)	Белый кристаллический блестящий порошок или белые кристаллы Температура плавления 148—154 °С (с разложением)	Мало растворим в воде, ацетоне и спирте, практически нерастворим в бензоле, эфире и хлорформе

28.14. В последнее время синтезирован целый ряд препаратов этой группы. Из них в ГФ X включен (табл. 65) промеран, который имеет много общего с меркузалом в отношении способов получения, испытания и применения.

Синтезируют промеран из аллилмочевины, действуя на нее раствором ацетата ртути (в смеси метанола и уксусной кислоты). Получают 3-ацетоксимеркуро-2-метоксипропилмочевину, которая, взаимодействуя с водным раствором хлорида натрия, образует промеран:



Подлинность и количественное содержание препарата устанавливают путем обнаружения и определения иона окисной ртути, который легко образуется при нагревании препарата в разведенной соляной кислоте. Открывают ион ртути, действуя раствором йодида калия. Образуется красный осадок дийодида ртути, растворимый в избытке реактива:



В водных растворах промеран диссоциирует. Ион хлора, полученный в результате диссоциации, обнаруживают с помощью раствора нитрата серебра (с. 18).

Препарат не должен содержать примеси ионов ртути и тяжелых металлов.

Количественное определение проводят путем полного разложения препарата 0,1 н. раствором соляной кислоты (при нагревании на кипящей водяной бане). Происходит образование эквивалентного количества дихлорида ртути, который действием избытка йодида калия переводят в комплексное соединение ртути — тетраидомеркуроат калия.

Избыток 0,1 н. раствора соляной кислоты оттитровывают 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор метиловый красный).

Хранят препарат по списку А (вследствие довольно высокой токсичности), в склянках темного стекла, чтобы не допустить разложения препарата с образованием ионов ртути.

Применяют в качестве диуретического средства. В отличие от меркузала он оказывает выраженный эффект при пероральном применении. Иногда их сочетают. Высшие дозы внутрь: разовая 0,036 г (2 таблетки), суточная 0,144 г (8 таблеток). Применение препарата может вызвать ряд побочных явлений, поэтому обязателен врачебный контроль.

Текст-задание

28.1. Химиотерапевтическими средствами называют .., их действие основано на ... Химиотерапия возникла в ..., ее родоначальником был ..., который разработал ... Широкие исследования в области химиотерапии провел П. Эрлих, который ... Основываясь на этих данных в .. г. во ВНИХФИ синтезированы ... Последующими этапами в химиотерапии было создание ...

- 28.2. Применяемые в качестве ... красители можно классифицировать на ... группы: ..., к ним относятся препараты: ..., они обладают ... действием на ... Количество лекарств из числа красителей ... сокращается, так как ..., однако некоторые ...
- 28.3. Исследование элементарноорганических соединений является логическим продолжением ... Большая заслуга в этой области принадлежит ..., который сформулировал и применил ..., в результате чего Он доказал также, что ... соединения мышьяка в организме превращаются в ... (производные ...). Последние подобны ... (их формулы: ...). Введение мышьяка в ... органических соединений привело к ... Это позволило ... создать ..., а в последующие годы ... В современной медицине применяют элементарноорганические соединения ... для лечения ... Их производство в России было начато в период ..., в результате усилий ученых ... Исследования в области ... в СССР проводились во ..., начиная с ..., учеными ... Имми были разработаны способы синтеза ..., исследованы ...
- 28.4. Элементарноорганические соединения отличаются от неорганических ... Поэтому для ... анализа необходимо их предварительно ... Способы минерализации можно разделить на ... группы: ... Озоление достигается путем ..., его можно использовать для ... с последующим обнаружением ... с помощью реакций: ... Минерализацию в присутствии окислителей осуществляют ..., способ пригоден для ... Минерализацию в присутствии восстановителей выполняют ..., используют этот способ для ... ГФ X рекомендует для ... способ, основанный на ..., а затем ... определяют ... методом по схеме: ...
- 28.5. Препараты из числа ... классифицируют на ... Группы: ... Наиболее широко применяют ... Среди элементарноорганических препаратов мышьяка различают ... и ... К ним относят препараты ... Из элементарноорганических соединений ртути в ГФ X включен ...
- 28.6. Предпосылкой для применения ... препаратов мышьяка в качестве ... явилось их ... Несмотря на снижение токсичности ... алифатические соединения ... имеют высокую ... Поэтому применяют ... соединения ... мышьяка. В ГФ X включены препараты ... пятивалентного мышьяка: ... (производные ...) и трехвалентного мышьяка: ... (производные ...). В способах их получения и ... имеются как ..., так и ...
- 28.7. Основным этапом синтеза ... является процесс ..., который может быть осуществлен путем ... или ... Прямое ... осуществляют путем ... по схеме: ..., а косвенное ... основано на ... по схеме: ... Аминарсон синтезируют из ... и ... путем ... по схеме: ... Исходным продуктом синтеза ... является ..., кислота, которую получают из ... путем ... по схеме: ... Осарсол синтезируют из ... по схеме: ... Синтез новарсенола состоит из ... процессов: ... Ронгалит получают путем ... по схеме: ... или из ... и ... по схеме: ... 3,3'-Диамино-4,4'-диоксиарсенобензол получают из ... путем ... по схеме: ... Дигидрохлорид ... синтезирован впервые ... и применялся в ..., однако он ..., поэтому были созданы ... Третий процесс, происходящий при ..., заключается во ... с образованием ... по схеме: ... Сальварсан и его ... по современным представлениям ... имеют ... структуру: ... Степень ... зависит от ... и может быть равна от ... до ... Величина ... массы полимера влияет на ... Имеются также представления о ... структуре производных ... Синтез миарсенола основан на ... по схеме: ... Полимерная структура миарсенола: ...
- 28.8. Свойства ... мышьяка зависят от ... В ГФ X включены производные ... и ... валентного мышьяка, в том числе ... кислоты: ... (...), ... (...) и производные ... арсенобензола: ... (...), ... (...). Их формулы: ... и рациональные названия ... По физическим свойствам препараты ... валентного мышьяка представляют ..., а ... валентного мышьяка — ... порошки. Различаются они и по растворимости в воде, в частности ... В спирте и эфире ... Аминарсон и осарсол растворимы в ..., так как являются ... Химические свойства новарсенола и миарсенола зависят от ... и от процесса ... Несмотря на идентичность условий ... токсичность препаратов ... Показано ..., что активность и ... зависит от структуры ... Это подтверждается ... «Дефект Йода» — это ..., он зависит от ... и соответствует ... Следовательно, существует взаимосвязь между ... новарсенола и миарсенола, поэтому их подвергают ...
- 28.9. Для испытания подлинности ... препаратов мышьяка используют как ..., так и ... Общей является реакция ..., ее выполняют путем ..., образовавшийся ... ион обнаруживают по ... в результате реакции: ... Частицей на аминарсон является реакция: ..., в результате которой выделяется ... Осарсол идентифицируют по ... и образованию ... в результате ... по схеме: ... Новарсенол и миарсенол дают ... реакцию на ... мышьяк и на наличие иона ... (по ...). Из раствора новарсенола при ... выпадает осадок ..., а при последующем ... выделяется ... (за счет ...); его обнаруживают по ... или по выделению ... Миарсенол дает эту реакцию только при ... с выделением ... и ... Частицей для новарсенола является реакция с ... натрия, в результате которой ... Реакция основана на ... и позволяет отличать ... ГФ X рекомендует для отличия новарсенола от ... реакции, основанные на ... Новарсенол ввиду ... обесцвечивает ... в результате

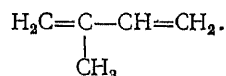
- реакции: ... У миарсенола эта активность выражена ..., поэтому он не ..., но восстанавливает ... (появляется ...).
- 28.10. Добракачествовность препаратов ... устанавливают по отсутствию примесей ... (с помощью ...) и ... ионов (по реакции ...). Новарсенол проверяют по величине ... числа (количество ...). Определяют ... препараты мышьяка ... методом после ..., которое выполняют путем ... с последующим ... по схеме: ... Расчет количества новарсенола и миарсенола ведут по ..., содержание которого ...
- 28.11. Хранят ... мышьяк по списку ... Аминарсон и осарсол в ... склянках из ... Новарсенол и миарсенол очень легко окисляются ... не только в ..., но и в Поэтому их выпускают в ... по ..., которые хранят в ... месте. На этикетках ... указывают ..., в упаковку кладут ... Если изменяется ..., то препарат ... Новарсенол и миарсенол должны ... растворяться в ..., с образованием ..., которые ... Стояние растворов даже в течение ... приводит к ... и делает их ...
- 28.12. Применяют ... препараты мышьяка в качестве ... и ... средств. Механизм действия их основан на ... Аминарсон и осарсол применяют как ... средства (при ...) по ... Высшие дозы: ... Их назначают также в виде ... для лечения ... Осарсол, новарсенол и миарсенол являются ... средствами. Осарсол применяют для лечения ..., назначают ... по ... г; на курс лечения г. Новарсенол назначают для лечения ... (в сочетании с ...) в дозах от ... до ... (один раз в ...); на курс лечения ... г. Вводят только ... Миарсенол в отличие от ... вводят ... (об этом ...). Назначают его для лечения ..., а также в случаях ..., высшая доза как и ... составляет ... г (но ...) один раз в ... дней.
- 28.13. Неорганические соединения ртути были единственными ... до создания ... Однако они ... Элементарорганические соединения ртути также отличаются ..., поэтому после ... практически отказались от ... Однако в процессе ... было установлено ... действие ... препаратов, общая формула которых: ... Для этого применялся препарат ..., его формула: ..., рациональное название: ...
- 28.14. В ГФ X включен ... (...), который сходен с ... по ... Синтезируют его путем ... по схеме: ... По физическим свойствам—это ..., мало растворим в ..., практически нерастворим в ... Подлинность и количественное содержание устанавливают путем ... иона, который образуется ... Открывают ион ... ртути с помощью реакций: ... по ..., а ион хлора ... по ... с помощью реакций: ... В препарате не должно быть примесей ... Способ количественного определения заключается в ... и основан на реакциях: ... Хранят промеран по списку ... (вследствие ...) в ... склянках, чтобы не допустить ... Применяют в качестве ... средства. В отличие от меркузала он ... Высшие дозы: ... При применении возможны ..., поэтому обязательен ...

ГИДРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 29. ПРЕПАРАТЫ ТЕРПЕНОВ

29 1 Терпенами называют углеводороды, входящие в состав эфирных масел и смол хвойных растений. По химическому строению терпены и их производные относятся к различным классам органических соединений. Однако ввиду генетической связи, наличия ряда общих физических свойств их обычно выделяют в отдельную группу.

Установлено, что по химической структуре терпены состоят из одной или нескольких молекул изопрена (его суммарная формула C_5H_8):



Поэтому общая суммарная формула всех терпенов является кратной от C_5H_8 , т. е. $(C_5H_8)_n$. Терпены могут иметь ациклическую и циклическую структуру. Среди циклических терпенов различают собственно терпены (суммарная формула $C_{10}H_{16}$), сесквитерпены (представляющие собой полторы молекулы терпена — $C_{15}H_{24}$), дитерпены — $C_{20}H_{32}$, тритерпены $C_{30}H_{48}$ и политерпены $(C_5H_8)_n$. Собственно терпены могут иметь моноциклическую и бициклическую структуру. По характеру функциональных групп, присоединенных к циклам, терпены разделяют также на спирты, альдегиды, кетоны, кислоты, галогенопроизводные и т. д.

29 2. Первые исследования в области синтеза и изучения химической структуры терпенов относятся к началу XIX в. В 1803 г. аптекарь Кинд получил борнилхлорид («искусственную камфору») из скипидара. Важнейшее влияние на изучение химии терпенов оказали проведенные выдающимся русским химиком А. М. Бутлеровым исследования отечественных эфирных масел. В 1854 г. он защитил докторскую диссертацию «Об эфирных маслах», в которой были изложены эти исследования.

Большая роль в разработке новых методов исследования терпенов и установления их химической структуры принадлежит Е. Е. Вагнеру. Им была установлена структура пинена, камфена, терпина и др.

Немалую роль в исследовании терпенов сыграли русские ученые А. М. Зайцев и Ф. М. Флавицкий (исследовавшие состав эфирных масел различных пород деревьев), А. Н. Реформатский и В. В. Марковников (подробно изучившие состав розового масла).

В области исследования химии и стереохимии терпенов большой вклад внесли труды школы академиков Н. Д. Зелинского, С. С. Наметкина, А. Е. Фаворского и В. Е. Тищенко, А. Е. Арбузова и Б. А. Арбузова, А. А. Чугаева и др. Особенно значительными были теоретические положения о путях синтеза бициклических и трициклических терпенов (С. С. Наметкин и др., 1915—1916 г.) и данные об оптической активности терпенов (Ф. М. Флавицкий, 1876—1880 г., А. А. Чугаев, 1900—1903 г.).

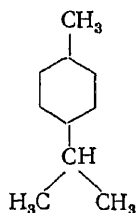
Большой интерес к терпенам крупнейших отечественных и советских химиков объясняется прежде всего их важным народнохозяйственным значением. Неслучайно поэтому теоретические исследования в области познания химической структуры этой группы веществ тесно переплетались с разработкой способов синтеза камфоры из скипидара (В. Е. Тищенко, Т. А. Рудаков, П. Н. Шорыгин) и пихтового масла (Н. В. Вершинин), установлением состава канифоли (Ф. М. Флавицкий, Б. А. Арбузов, В. В. Крестинский), получения скипидара и канифоли из отходов сосновых деревьев (В. М. Руднев).

Терпены широко используются в различных отраслях химической, парфюмерной промышленности и в медицине.

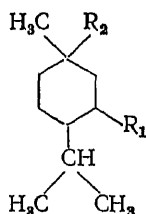
Применяемые в медицинской практике лекарственные препараты из класса терпенов можно классифицировать по количеству циклов на три группы: моноциклические терпены, бициклические терпены и сесквитерпены. Препараты моноциклических терпенов, кроме того, являются одноатомным (ментол) и двухатомным (терпингидрат) спиртами, бициклические — кетоном (камфора), кетоном и галогенопроизводным (бромкамфора). Сесквитерпен сантонин представляет собой лактон.

ПРЕПАРАТЫ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОВ

29.3. В ГФ X включены три препарата моноциклических терпенов: ментол, валидол и терпингидрат. По химическому строению они представляют собой производные гидроароматического углеводорода — ментана:



Общая формула препаратов моноциклических терпенов может быть представлена следующим образом:



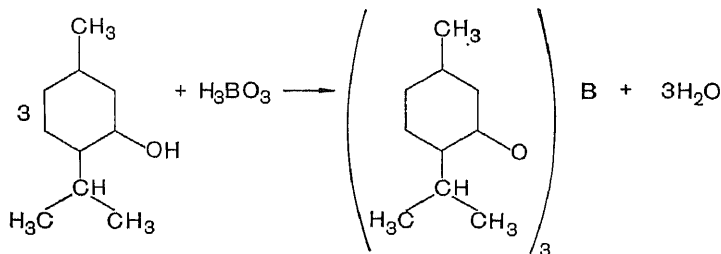
Ментол — вторичный спирт ментана (ментанол-3). Его можно также рассматривать как производное циклогексана (1-2-изопропил-5-метил-циклогексанол-1). Валидол представляет собой не индивидуальное вещество, а раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Терпингидрат — двухатомный спирт ментана (*n*-ментадиол-1,8).

Получение препаратов моноциклических терпенов

29.4. Ментол получают из мятного масла (содержащегося в различных видах мяты) и синтетическим путем. Мятное масло содержит 40—80% ментола или ментилового эфира уксусной кислоты. Для переработки мятного масла с высоким содержанием ментола (до 80%) используют способ вымораживания. Он основан на фракционной пере-

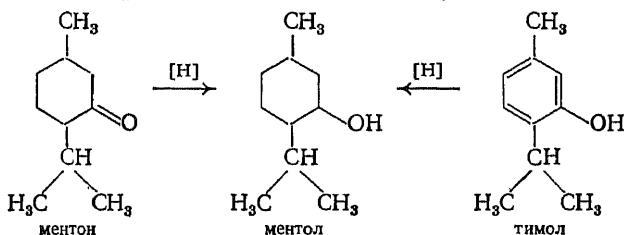
гонке масла, выделении фракции, кипящей при 208—212 °С (содержащей ментол), и охлаждении этой фракции до —16—20 °С. Выделившиеся кристаллы ментола отжимают и перекристаллизовывают.

Для сортов масла, содержащих 50—60% ментола, используют богатый способ получения ментола. Мятное масло нагревают с борной кислотой или борным ангидридом:

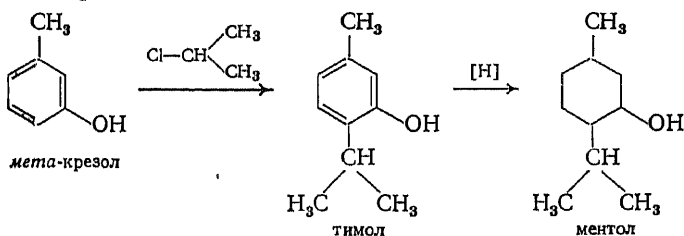


Полученный ментилловый эфир борной кислоты имеет высокую температуру кипения, что позволяет отделить его от других компонентов мятного масла. Затем эфир омыляют и получают ментол. Процесс омыления легко происходит при перегонке с водяным паром.

Синтезировать ментол можно путем восстановления тимола или ментона (последний содержится в мятном масле):

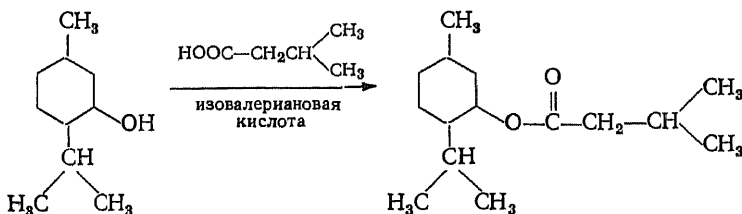


Технический ментол получают путем взаимодействия *meta*-крезола с хлористым изопропиллом:



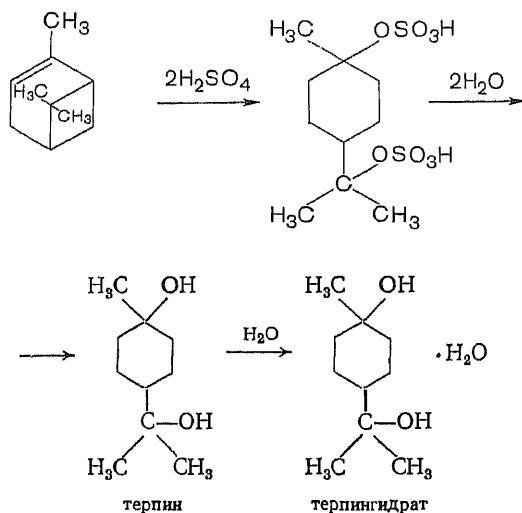
Известны и другие способы получения ментола. В процессе синтеза получается рацемат ментола (в отличие от природного l-ментола).

Необходимый для получения валидола ментилловый эфир изовалериановой кислоты синтезируют с помощью реакции этерификации:



Затем растворяют ментол в ментилловом эфире изовалериановой кислоты, чтобы получить 25—30% раствор.

В качестве исходного продукта для получения терпингидрата используют скипидар, основным компонентом которого является пинен. Скипидар подвергают фракционной перегонке и выделяют кипящую при 155—161 °С фракцию пинена, который затем подвергают реакции гидратации. Процесс этот протекает медленно (10—14 дней), на холоде. Для достижения хорошего контакта скипидар смешивают с древесными опилками и заливают 25—30% раствором серной кислоты. Затем смесь нейтрализуют содой, отделяют технический терпингидрат, очищают его и перекристаллизовывают.



Физические свойства

29.5. По физическим свойствам ментол и терпингидрат — бесцветные кристаллические вещества, а валидол — жидкость. Ментол отличается от терпингидрата характерным запахом мяты, вкусом и температурой плавления (табл. 66). Наличие в молекуле ментола трех асимметрических углеродных атомов обуславливает существование восьми оптических изомеров (по два изомера ментола, неоментола, изоментола и неизоментола). Фармакопейный препарат представляет собой природный l-ментол (левовращающий изомер ментола), получаемый из мятного масла. Он может быть заменен синтетическим рацематом ментола.

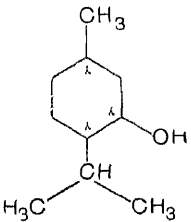
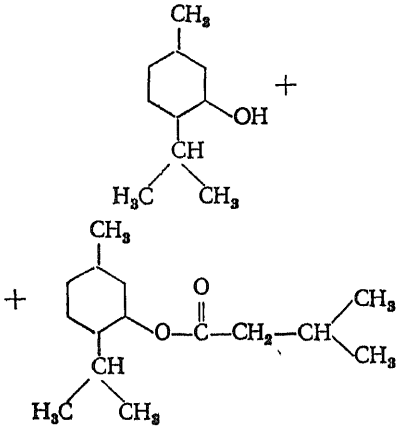
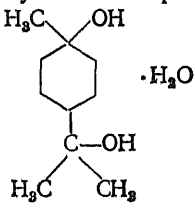
Ввиду низкой температуры плавления ментол летуч при обычной температуре и перегоняется с водяным паром. Он образует эвтектические жидкие смеси при растирании с равными количествами камфоры, фенола, тимола, резорцина, хлоралгидрата.

Терпингидрат отличается способностью возгоняться при медленном нагревании до 100 °С, образуя при последующем охлаждении игольчатые кристаллы. При быстром нагревании до 115—117 °С терпингидрат плавится, теряя молекулу воды и образуя терпин (белую кристаллическую массу с температурой плавления 102—103 °С).

Ментол и терпингидрат характеризуются малой растворимостью в воде; валидол практически нерастворим в воде. В спирте ментол и валидол очень легко растворимы, а терпингидрат растворим.

Указанные физические свойства, а также константы препаратов (см. табл. 66) могут быть использованы для установления их подлинности.

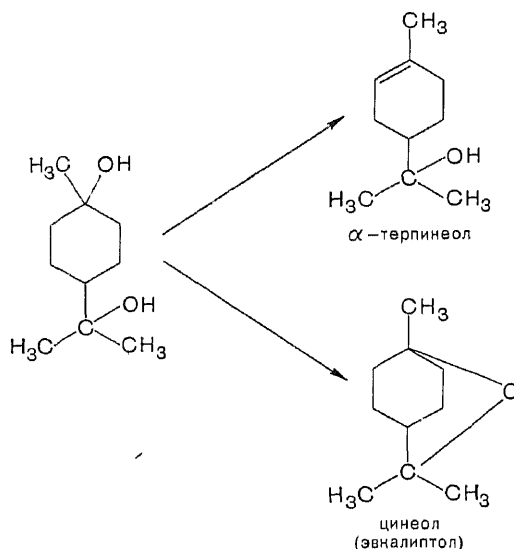
Свойства препаратов моноциклических терпенов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Mentholum — ментол</p> 	<p>Бесцветные кристаллы с сильным запахом перечной мяты и охлаждающим вкусом. Температура плавления 41—44°C. Удельное вращение от —49 до —51° (10% раствор в этаноле)</p>	<p>Очень мало растворим в воде, очень легко — в спирте, эфире, уксусной кислоте, легко — в жирных маслах и вазелиновом масле</p>
<p>1-2-Изопропил-5-метилциклогексанол-1 (ГФ X, ст. 387)</p> <p>Validolum — валидол</p> 	<p>Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Плотность 0,894—0,907</p>	<p>Практически нерастворим в воде, очень легко растворим в спирте</p>
<p>Раствор ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты (ГФ X, ст. 728)</p> <p>Terpinum hydratum — терпингидрат</p>  <p>n-Ментандиол-1,8 (ГФ X, ст. 659)</p>	<p>Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 115—117°C</p>	<p>Мало растворим в воде, хлороформе, эфире. Трудно растворим в кипящей воде, растворим в спирте, легко растворим в кипящем спирте</p>

Испытание на подлинность и количественное определение

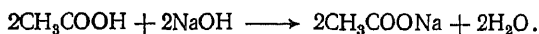
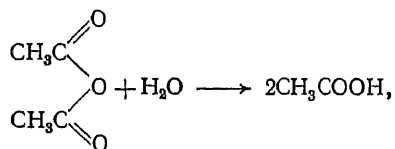
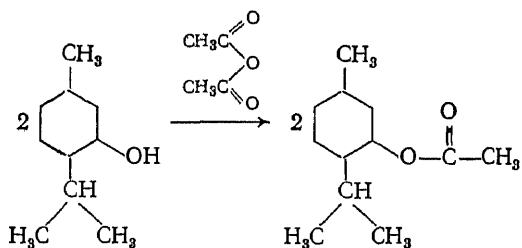
29.6. Для идентификации ментола и валидола ГФ X рекомендует цветную реакцию с концентрированной серной кислотой в присутствии ванилина. Наблюдается появление желтого окрашивания, которое при добавлении воды переходит в малиново-красное (тимол этой реакции не дает).

Терпингидрат после добавления концентрированной серной кислоты мутнеет и приобретает ароматный запах, обусловленный образованием α -терпинеола, цинеола (эвкалиптола) и других продуктов дегидратации.



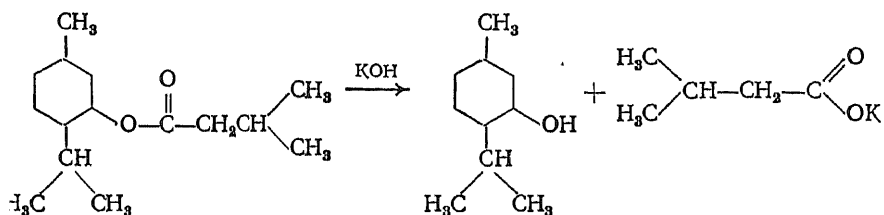
Терпингидрат образует окрашенные продукты после выпаривания его смеси со спиртовым раствором хлорного железа. Если растворить остаток в бензоле, последний окрашивается в синий цвет.

29.7. Количественное определение ментола основано на ацелировании уксусным ангидридом в среде безводного пиридина (при нагревании с обратным холодильником). Избыток уксусного ангидрида разлагают водой до уксусной кислоты и титруют ее 0,5 н. раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин):



В валидоле количественно определяют (по ГФ X) содержание ментилового эфира изовалериановой кислоты путем омыления 1 н. спирто-

вым раствором едкого калия (кипятят 5 ч с обратным холодильником). Избыток едкого калия оттитровывают 0,5 н. раствором соляной кислоты (индикатор фенолфталеин). Валидол должен содержать 68,5—75% ментилового эфира изовалериановой кислоты.



Для терпингидрата ГФ X способа количественного определения не приводит. Содержание препарата можно установить колориметрическим методом, основанным на использовании восстановительных свойств гидратированного препарата по отношению к фосфорновольфрамовой кислоте.

Хранение и применение

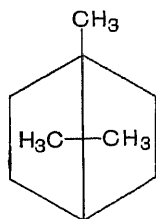
29.8. Хранят препараты в хорошо укупленной таре в прохладном месте, так как ментол и валидол летучи даже при комнатной температуре, а терпингидрат в сухом теплом воздухе медленно выветривается, теряя молекулу воды (при этом снижается температура плавления препарата).

Ментол применяют наружно как успокаивающее (отвлекающее), болеутоляющее и слабое антисептическое средство. Назначают при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей в виде 0,5—5% спиртового и масляных растворов, капель, смазываний, ингаляций. Внутрь ментол применяют (1—2 капли 5% спиртового раствора на сахаре под язык) при стенокардии, как успокаивающее и расширяющее коронарные сосуды (спазмолитическое) средство. Однако чаще для этой цели используют валидол по 4—5 капель на сахар или в виде таблеток (по 0,06 г).

Терпингидрат применяют как отхаркивающее средство внутрь по 0,25—0,3 г при хронических бронхитах.

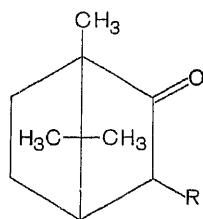
ПРЕПАРАТЫ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОВ

29.9. В ГФ X включены два препарата бициклических терпенов: камфора и бромкамфора. Оба препарата представляют собой производные углеводорода камфана (борнилана).



камфан

Камфора является бициклическим кетоном камфана, а бромкамфора — монобромпроизводным камфоры. Общая формула этих препаратов может быть представлена следующим образом.



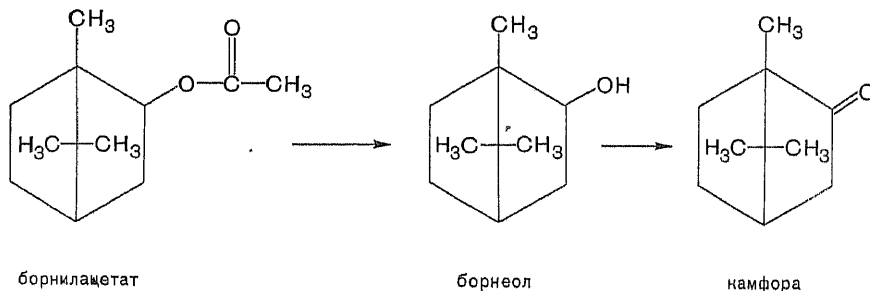
Ввиду наличия в молекуле асимметрического атома углерода существуют d-камфора (правовращающий изомер), l-камфора (левовращающий изомер) и рацемическая камфора.

29.10. Природную d-камфору (японскую камфору) получают из камфорного дерева, произрастающего в Японии и Китае (в основном на острове Тайвань). Получение сводится к перегонке камфоры с водяным паром из измельченной древесины. Затем камфору подвергают очистке путем возгонки и отжимают на прессах.

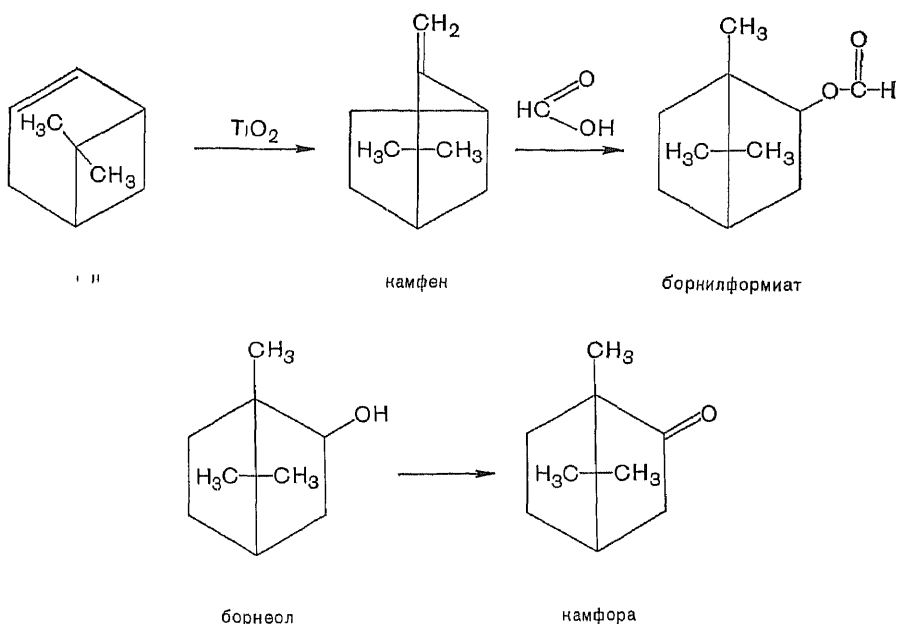
Ввиду того что потребность в камфоре не удовлетворяется природными источниками, были разработаны синтетические и полусинтетические способы ее получения.

В нашей стране l-камфору получают способом, предложенным проф. Н. В. Вершининым. Исходным продуктом является пихтовое масло, которое путем перегонки выделяют с водяным паром из «пихтовых лапок» (концов веток пихт).

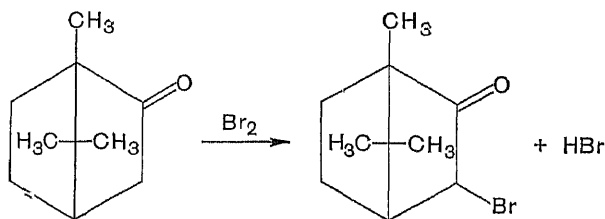
Пихтовое масло состоит из борнилацетата (30—40%), камфена (10—20%), пинена (10%) и других веществ. Путем фракционной перегонки при температуре выше 180 °С выделяют фракцию пихтового масла, содержащую борнилацетат. Его подвергают омылению с помощью едкого натра, а затем окислению (хромовой смесью или азотной кислотой) до образования камфоры.



Синтетическую камфору (рацемическая d,l-форма) можно получить способом, предложенным акад. В. Е. Тищенко, из пинена, содержащегося в скипидаре. Пиненовую фракцию скипидара изомеризуют в камфен с помощью катализатора, содержащего двуокись титана. Затем в результате действия муравьиной кислотой получают борнилформиат (рацемическую форму). Последующий процесс получения камфоры идентичен способу, предложенному Н. В. Вершининым. Общая схема синтеза:



Бромкамфору получают действием брома на камфору. Реакцию выполняют в среде хлороформа или хлоралгидрата. Выделяющийся бромистый водород поглощают щелочью, растворитель отгоняют, а бромкамфору перекристаллизовывают.



29.11. По физическим свойствам камфора и бромкамфора сходны между собой (табл. 67). Это бесцветные кристаллические вещества с характерным запахом и вкусом, мало растворимые в воде, легко растворимые в спирте, эфире, хлороформе, жирных маслах. ГФ X допускает к применению натуральную d-камфору и синтетическую l-камфору. Для наружного применения допускается также синтетическая рацемическая камфора, получаемая из скипидара с температурой плавления 171—178 °С и удельным вращением от +1 до -1° (10% раствор в этаноле).

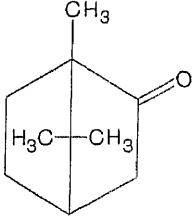
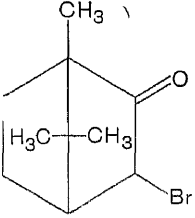
Подобно ментолу камфора образует густые прозрачные жидкости (эвтектические смеси) с феполом, ментолом, тимолом, хлоралгидратом, а также легко возгоняется даже при обычной температуре, образуя в верхних частях сосуда кристаллический сублимат. При осторожном нагревании камфора полностью возгоняется без обугливания.

Введение атома брома в молекулу камфоры резко снижает температуру плавления, у бромкамфоры она на 100 °С ниже, чем у камфоры.

29.12. Все указанные константы и физические свойства служат подтверждением подлинности камфоры по ГФ X. Однако для идентифика-

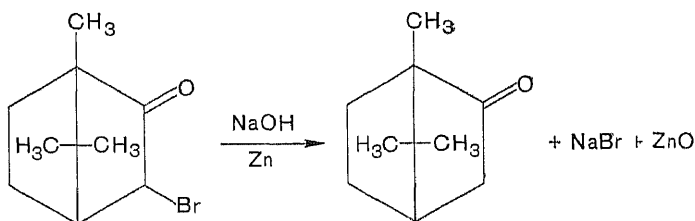
Таблица 67

Свойства препаратов бициклических терпенов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Camphora — камфора</p>  <p>(ГФ X, ст. 128)</p>	<p>Белые кристаллические куски или бесцветный кристаллический порошок или прессованные плитки с кристаллическим строением, слипающиеся в комки. Обладает сильным характерным запахом и пряным горьковатым, затем охлаждающим вкусом. Температура плавления 174—180 °С. Удельное вращение правовращающей камфоры от +41 до +44°, левовращающей от -39 до -44° (10% раствор в спирте).</p>	<p>Мало растворим в воде, легко — в спирте, жирных и эфирных маслах, очень легко — в эфире и хлороформе.</p>
<p>Bromcamphora — бромкамфора</p>  <p>(ГФ X, ст. 110)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок камфорного запаха и вкуса. Температура плавления 74—76 °С.</p>	<p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, эфире, хлороформе и жирных маслах.</p>

ции камфоры могут быть также использованы цветные реакции, которые она дает с альдегидами: фурфуолом (сине-фиолетовое окрашивание), бензальдегидом (красное) и т. д.

Испытание на подлинность и количественное определение бромкамфоры основано на отщеплении атома брома от органической части молекулы. Этот процесс происходит в сравнительно «мягких» условиях при нагревании бромкамфоры в присутствии цинковой пыли и едкого натра в течение 1—2 мин.

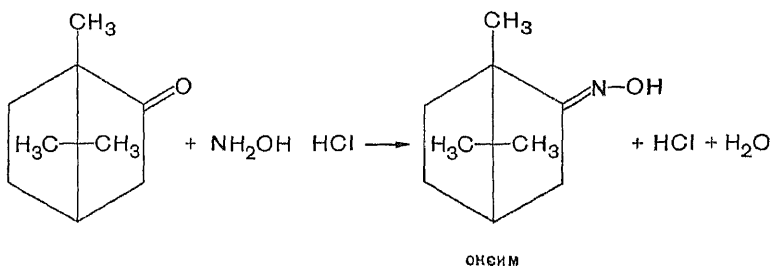


В случае испытания на подлинность в фильтрате затем обнаруживают ионы брома по реакции с хлорамином (с. 21).

Для количественного определения кипятят навеску в той же смеси 30 мин, а затем используют обратное аргентометрическое титрование (с. 96).

Способа количественного определения камфоры ГФ X не приводит. Однако для этой цели могут быть использованы реакции взаимодействия кетогруппы, содержащейся в молекуле камфоры, с гидроксиламином или гидразинами. Например, оксимный способ количественного

определения основан на взаимодействии камфоры с определенным количеством солянокислого гидроксилamina:



Нерастворимый в воде оксим определяют весовым методом или титруют выделившееся эквивалентное количество соляной кислоты титровальным раствором едкого натра.

29.13. Хранят препараты в хорошо закупоренных банках. Камфору необходимо хранить в прохладном месте, учитывая ее способность возгоняться. Бромкамфору хранят в банках оранжевого стекла в защищенном от света месте, чтобы избежать разложения препарата с выделением брома.

Применяют камфору в качестве стимулятора центральной нервной системы и кардиотонического средства. Стимулирующее действие камфоры вызывается терпеновой частью молекулы. Назначают внутрь (0,1—0,2 г) или подкожно в виде 20% масляного раствора. При наружном применении камфора оказывает местное раздражающее и антисептическое действие. В виде 10% спиртовых и масляных растворов ее назначают для втираний при ревматизме и воспалительных процессах.

Бромкамфору применяют как средство, успокаивающее центральную нервную систему. Такое различие в фармакологическом действии по сравнению с камфорой объясняется тем, что введение брома в молекулу усиливает влияние кето-группы, которая в отличие от терпеновой части молекулы обуславливает успокаивающее действие. Назначают бромкамфору при повышенной нервной возбудимости и неврозах сердца по 0,1—0,5 г внутрь.

Текст-задание

- 29.1. Терпенами называют ... По химической структуре они относятся к ... , однако ввиду ... их выделяют в ... Молекула терпена состоит из одной или нескольких .. (его формула: ...). Суммарная формула терпена: ... Терпены могут иметь ... и ... структуру. Среди циклических терпенов различают Собственно терпены могут иметь ... и ... структуру. В зависимости от наличия функциональных групп различают
- 29.2. Первые исследования в области ... были проведены ... в ... г. Эфирные масла исследовал ... в ... г., им написана ... на тему: Химическую структуру терпенов впервые исследовал Исследованием терпенов занимались также русские и советские ученые ..., особенно важная роль принадлежит Столь большой интерес к терпенам объясняется ..., поэтому теоретические исследования тесно связаны с Терпены широко используются в Препараты терпенов можно классифицировать на ..., кроме того, они являются производными
- 29.3. В ГФ X включены ... препарата ... терпенов: ..., являющиеся производными ... (его формула: ...). Общая формула этих препаратов: ..., по химической структуре ментол представляет ... или производное ...; валидол — это ..., а терпингидрат
- 29.4. Ментол получают из ... и ... путем. Из ... масла, содержащего ... можно получить ментол способом ..., который основан на ... и ... способом, сущность которого в ... (с помощью реакции: ...). Синтезируют ментол из ... или ... по схеме: Технический ментол синтезируют из ... по схеме: Необходимый для получения валидола ... синтезируют из ... по схеме: ..., а затем Терпингидрат синтезируют из ... (содержащегося в ...) по схеме: Процесс протекает ..., его выполняют в ..., а затем

- 29.5. Ментол (...), валидол (...) и терпингидрат (...) имеют химическую структуру: ...; их рациональные названия: ... По физическим свойствам они ..., ментол от терпингидрата отличается ... Ввиду наличия в молекуле ... атомов ментол может существовать ... Препарат ментол может быть или ... изомером или ... Ввиду низкой ... ментол ... и перегоняется с ... Он образует ... смеси с ... Терпингидрат при нагревании до ..., а при нагревании до ... плавится и ... В воде ментол и терпингидрат ... растворимы, а валидол ... В спирте ментол и валидол ... растворимы, а терпингидрат ...
- 29.6. Для идентификации ментола и валидола ГФ X рекомендует ... реакцию с ...; наблюдается ... Эта реакция позволяет отличить ... Терпингидрат при добавлении ... приобретает ... ввиду образования ... в результате реакции: ... Терпингидрат образует ... продукты, если выпаривать его со ... После растворения остатка в ..., последний окрашивается в ... цвет.
- 29.7. Определение ментола основано на ... в среде ..., избыток ... титруют (индикатор ...). Схема процесса: ... В валидоле по ГФ X определяют ... путем ... по схеме: ..., избыток ... титруют ... (индикатор ...). Валидол должен содержать ... % ментола и ... % ...
Содержание терпингидрата можно установить ... методом по ...
- 29.8. Хранят препараты в ... таре, в ... месте, так как ментол и валидол ..., а терпингидрат ... Ментол применяют наружно как ... средство при ... заболеваниях ... в виде ... Внутрь его применяют по ... в виде ... как ... средство. Для этой цели используют ... в виде ... по ... г. Терпингидрат применяют как ... средство по ... г при ...
- 29.9. В ГФ X включены ... препарата ... терпенов ... и ..., производные ... (его формула: ...). Камфора является ..., а бромкамфора ..., общая формула этих препаратов: ... Ввиду наличия ... атома в ..., существуют оптические изомеры камфоры: ...
- 29.10. Природную d-камфору получают из ... путем ... Известны также ... способы получения. Способ, предложенный ..., основан на ... Выделенную из ... масла фракцию ..., которая содержит ..., подвергают ..., а затем ... по схеме: ... Синтетическую ... камфору получают по способу, предложенному ... из ..., содержащегося в ... Способ основан на ... по схеме: ... Бромкамфору получают действием ... в среде ... по схеме: ...
- 29.11. Фармакопейные препараты камфора (...) и бромкамфора (...) имеют химическую структуру: ... По физическим свойствам они сходны ... и представляют ... мало растворимые в ..., легко растворимые в ... ГФ X допускают к применению ... камфору, а для наружного применения также ... камфору. Подобно ментолу камфора образует ... смеси с ..., а также легко возгоняется с образованием ... Введение атома брома в ... снижает ...
- 29.12. При испытании подлинности камфоры проверяют ..., а также выполняют ... реакции с ... Испытания бромкамфоры основаны на ... Этот процесс происходит в ... условиях при ... по схеме: ... В случае испытания на подлинность обнаруживают ионы ... реакцией с ..., схеме которой: ... Количественное определение бромкамфоры выполняют путем ..., используя ..., химизм которого: ... Количественное содержание камфоры можно установить путем ... Оксимный способ основан на ... по реакции: ...
- 29.13. Хранят препараты в ... банках. Камфору необходимо хранить в ... месте, учитывая ... Бромкамфору хранят в ... месте, чтобы избежать ... Применяют камфору в качестве ... и ... средства. Действие ее основано на ... Назначают внутрь ... или подкожно ... в виде ... раствора. При наружном применении камфора оказывает ... действие, поэтому назначают для ... при ... Бромкамфору применяют как ... средство. Действие обусловлено ... Назначают бромкамфору ... при ... по ... г.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Глава 30. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

30.1. К числу гетероциклических относят органические соединения, молекулы которых включают как атомы углерода, так и атомы других элементов. В образовании циклов могут принимать участие различные многовалентные атомы, но чаще всего сера, кислород и азот. Три указанные группы гетероциклических соединений широко распространены в природе. На их долю приходится около половины природных веществ, в том числе отличающихся высокой биологической активностью (алкалоиды, витамины, ферменты, антибиотики). Многие из них либо сами используются в качестве лекарственных средств или явились своеобразными моделями для создания новых эффективных лекарственных препаратов.

За счет гетероциклических соединений непрерывно пополняется номенклатура синтетических лекарственных препаратов. Предпосылкой для этого является «родство», которое они имеют в отношении строения природных биологически активных веществ. Вот почему в настоящее время на долю гетероциклических соединений приходится более половины лекарственных препаратов.

Источниками получения биологически активных природных веществ, имеющих гетероциклическую структуру, являются продукты растительного и животного происхождения. Из них получают алкалоиды, витамины, антибиотики, препараты которых будут подробно рассмотрены в последующих разделах.

Гетероциклические соединения, а также исходные вещества для их синтеза получают из продуктов переработки каменноугольной смолы (с. 81): пиридин и его гомологи, хинолин, изохинолин, акридин, индол и его гомологи. Древесная смола содержит метилфуран, фурфурол, являющиеся источниками синтеза производных фурана и т. д.

Способы синтеза гетероциклических соединений очень разнообразны. Их синтезируют из ряда алифатических производных в результате замыкания цикла, путем превращения друг в друга пятичленных циклов, путем гидрирования ненасыщенных гетероциклических соединений до насыщенных, введением различных радикалов в простые по структуре гетероциклы и т. д.

30.2. Все гетероциклические соединения можно условно разделить на две группы. Первая из них включает неопредельные гетероциклы, обладающие «ароматическим» характером, выраженным в большей или меньшей степени. Ко второй группе относят гидрированные гетероциклы, в которых наряду с гетероатомами содержатся метиленовые группы. Они представляют своеобразные аналоги ациклических соединений, а по свойствам близки к соответствующим производным алифатического ряда, содержащим кислород, азот, серу (простым эфирам, аминам, сульфидам).

По химическому строению гетероциклические соединения очень разнообразны. Они различаются числом атомов в цикле, природой гетеро-

атомов, их количеством в цикле. Молекулы гетероциклов могут содержать различные заместители. Известно большое число систем, в которых гетероциклы конденсированы между собой и с ароматическими или гидроароматическими циклами. Наибольшей прочностью отличаются пятичленные и шестичленные гетероциклы, а также включающие их гетероциклические системы. Они составляют структурную основу большинства природных и синтетических препаратов.

30.3. Классифицируют пятичленные и шестичленные гетероциклические соединения по числу гетероатомов на следующие группы.

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом:



фуран



тетрагидрофуран



тиофен



тетрагидротиофен



пиррол



пирролидин

Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами:



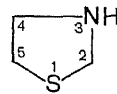
пиразол



имидазол



1,3-тиазол



тиазолидин



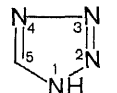
1,3-оксазол



1,3,4-тиадиазол

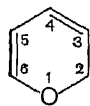


1,2,4-тиадиазол



1,2,3,4-тетразол

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом:



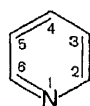
α-пиран



γ-пиран



тетрагидропиран

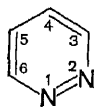


пиридин

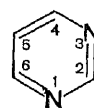


пиперидин

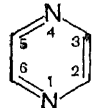
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами:



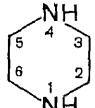
пиридазин



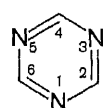
пиримидин



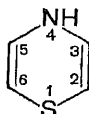
пиразин



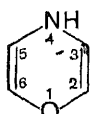
пиперазин



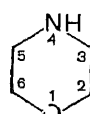
1,3,5-триазин



тиазин



оксазин



морфолин

Химическая структура конденсированных гетероциклических систем будет рассмотрена в последующих главах вместе со строением соответствующих лекарственных препаратов.

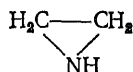
Из числа синтетических гетероциклических лекарственных препаратов наиболее широко применяют в медицинской практике производные фурана, пиразола, имидазола, бензофурана, бензопирана, пиридина, пиперидина, хинолина, пиримидина, бензотриазина, фенотиазина, акридина.

Текст-задание

- 30.1. Гетероциклические соединения представляют собой Чаще всего они включают атомы На долю гетероциклов среди ... приходится ...; в том числе ... вещества, которые Пополнение арсенала лекарственных средств за счет ... обусловлено ..., поэтому среди них Источниками получения ... веществ, имеющих ... структуру, являются Гетероциклические соединения содержатся также в продуктах Их синтезируют путем
- 30.2. Все гетероциклы по ... делят на две группы; к первой относят ..., ко второй ... Гетероциклы различают по числу ..., атомов, природе ..., их Они могут содержать в молекуле ... и образовывать ... системы. Наибольшую прочность имеют ... гетероциклы, которые составляют
- 30.3. Классифицируют ... гетероциклы по числу Пятичленные гетероциклы делят на ... Их формулы: ..., названия Синтетические ... препараты классифицируют на производные

Глава 31. ПРОИЗВОДНЫЕ ЭТИЛЕНИМИНА

31.1. Этиленимин представляет собой трехчленный гетероцикл с одним атомом азота:

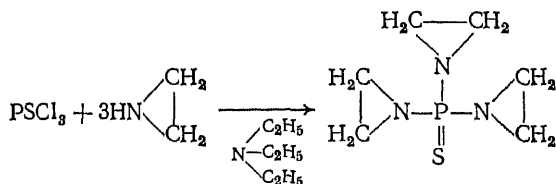


Это весьма токсичная жидкость (температура кипения 55 °С) со своеобразным резким аминным запахом. Пары этиленимина сильно раздражают органы дыхания.

Предпосылкой для использования в медицинской практике оказалось цитостатическое (угнетающее рост клеток) действие производных этиленимина. Цитостатический эффект объясняется алкилирующим действием этиленимина на клеточные компоненты злокачественной ткани, вследствие чего приостанавливается ее развитие.

В результате исследований, проведенных во ВНИХФИ, проф. С. И. Сергиевской, Г. И. Браз, А. А. Кропачевой синтезировано большое количество производных этиленимина. Из них весьма эффективным оказался тиофосфамид, который включен в ГФ X.

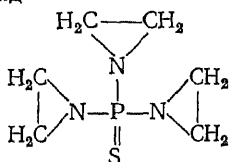
31.2. Получают тиофосфамид путем взаимодействия тиофосфорхлорида с этиленимином в среде безводного бензола в присутствии триэтиламина:



Тиофосфамид представляет собой белое кристаллическое вещество, легко растворимое в воде и в органических растворителях (табл. 68).

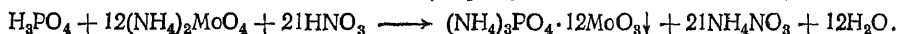
Для установления подлинности препарата ГФ X рекомендует характерные реакции на иминную группировку, фосфор и серу.

Свойства препарата тиофосфамида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Thiophosphamidum — тиофосфамид</p>  <p>N', N'', N'''-три (этилен) — триамид тиофосфорной кислоты (ГФ X, ст. 678)</p>	<p>Белый кристаллический порошок или пластинки. Температура плавления 52—57 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, спирте, хлороформе, эфире, бензоле</p>

Наличие иминной группы устанавливают с помощью цветной реакции, которую дает раствор нитропруссид натрия в присутствии пиперидина. Препарат разлагают путем нагревания с раствором бихромата калия в пробирке, покрытой кусочком фильтровальной бумаги, смоченной указанным реактивом. В случае положительной реакции фильтровальная бумага окрашивается в синий цвет.

Для обнаружения фосфора препарат разрушают путем кипячения в смеси концентрированных серной и азотной кислот. Затем после нейтрализации обнаруживают в азотнокислой среде наличие фосфат-иона реакцией с молибдатом аммония (образуется желтый осадок).



Наличие серы в молекуле тиофосфамида обнаруживают по запаху сероводорода, выделяющегося при нагревании препарата в разведенной серной кислоте.

31.3. Содержание тиофосфамида в препарате устанавливают по количеству кислоты, которая связывается с ним в присутствии тиосульфата натрия (индикатор метиловый оранжевый) и не оттитровывается (через 30 мин) раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин).

Хранят тиофосфамид по списку А в сухом месте при температуре не выше 10 °С. Под влиянием углекислоты воздуха препарат разлагается, поэтому его хранят во флаконах по 0,02 г, герметически закрытых резиновыми пробками, обжатых алюминиевыми колпачками (для инъекций) или в заполненных доверху, герметически закупоренных стеклянных банках по 100—250 г (для изготовления таблеток).

Применяют в медицинской практике в качестве цитостатического (противоопухолевого) средства.

Назначают при злокачественных заболеваниях кроветворной системы (хроническом лейкозе, лимфогранулематозе), а также при некоторых формах опухолей яичников, матки, брюшины, молочной железы. Вводят в полости, внутримышечно, внутривенно или в опухоль по 0,01 г; на курс лечения 0,1—0,3 г.

При работе с тиофосфамидом необходимо соблюдать меры предосторожности, не допускать попадания препарата на кожу и слизистые оболочки, учитывая его раздражающее действие.

31.4. Для лечения злокачественных заболеваний широко применяют ряд других препаратов — производных этиленимина. Они идентичны тиофосфамиду по свойствам, способам испытаний, применению и раз-

личаются лишь по химическому строению той части молекулы, которая является «носителем» этилениминных групп (ароматическое ядро, гетероцикл и др.).

Текст-задание

- 31.1. Этиленимин представляет собой ... (его формула ...). По свойствам это ..., пары его ... Предпосылкой для ... оказалось ... действие, в результате чего ... Этот эффект объясняется ... Исследованиями ..., проведенными во ..., было синтезировано ..., из них ... () включен в ГФ Х.
- 31.2. Получают тиофосфамид путем ... в среде ... по схеме: ... Его химическая структура: ..., рациональное название ... По физическим свойствам это ..., легко растворимое в ... Подлинность устанавливают с помощью реакций на ... Иминную группу обнаруживают с помощью ..., методика выполнения реакции заключается в ... Наличие фосфора устанавливают путем предварительного ..., образовавшийся ... ион открывают реакцией: .. в результате которой выпадает ... Наличие серы обнаруживают по ..., выделяющегося при ...
- 31.3. Количественное содержание устанавливают по ..., которая связывается с препаратом в присутствии ... (индикатор ..) и не оттитровывается ... через ... (индикатор ...). Хранят тиофосфамид по списку ..., в ... месте, при температуре ... Под влиянием ... препарат ..., поэтому его сохраняют в ... (для ...) или в ... по ... (для ...). Применяют в качестве ... средства при ... заболеваниях ... системы, а также при ... Вводят в .. по ..., на курс лечения ... При работе с препаратом необходимо ..., учитывая ...
- 31.4. Применяют также ряд других производных ..., идентичных ... по ... Различаются они по ... Этилениминные группы в этих препаратах присоединены к ... или они являются производными ...

Глава 32. ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА

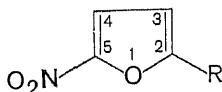
32.1. Фуран (фурфуран) является родоначальником большой группы соединений, имеющих практическое значение в промышленности и в медицине.



По химическому строению фуран представляет собой пятичленный цикл с одним гетероциклическим атомом кислорода. По физическим свойствам это бесцветная жидкость, напоминающая по запаху хлороформ с температурой кипения 31—33 °С, мало растворимая в воде (1 : 100), легко смешивающаяся во всех соотношениях с органическими растворителями.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

32.2. Широкое применение в медицинской практике получили производные 5-нитрофурана, имеющие различные заместители в положении 2.

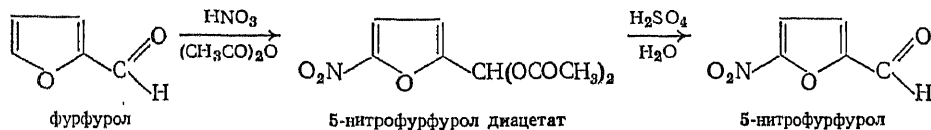


Исследование и синтез этой группы лекарственных веществ проводятся в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР. Среди синтезированных соединений многие обладают высокой антимикробной активностью. Их применяют для лечения инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, а также некоторыми крупными вирусами, трихомонадами, лямблиями.

Из многочисленных синтезированных препаратов этого ряда в ГФ Х включены фурацилин, фурадонин и фуразолидон.

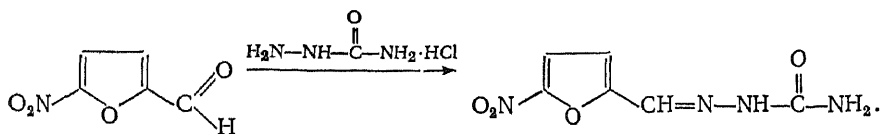
32.3. Исходным продуктом синтеза производных 5-нитрофурана является фурфурол (α -фурилальдегид). Фурфурол получают из отходов деревообрабатывающей промышленности, соломы, шелухи подсолнуха, коробочек хлопчатника путем обработки разведенной серной кислотой и отгонки с водяным паром. При этом происходит разложение фурфуролсодержащих пентоз (моносахаридов) и пентозанов (полисахаридов) с образованием фурфурола.

Из фурфурола получают 5-нитрофурфурол, необходимый для синтеза практически любого препарата производного 5-нитрофурфурола. Процесс этот наиболее экономичен при последовательном получении вначале диацетата 5-нитрофурфурола, который затем гидролизуется разведенной серной кислотой до 5-нитрофурфурола:

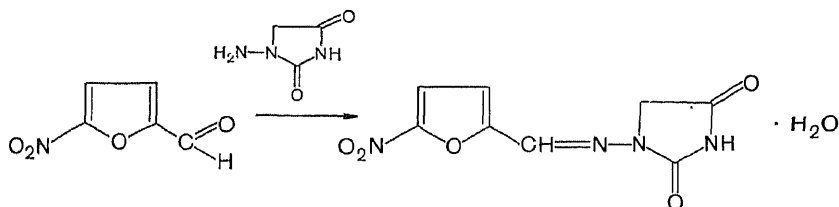


Дальнейший синтез препаратов этого ряда основан на конденсации альдегидной группы 5-нитрофурфурола с различными веществами, содержащими аминогруппу.

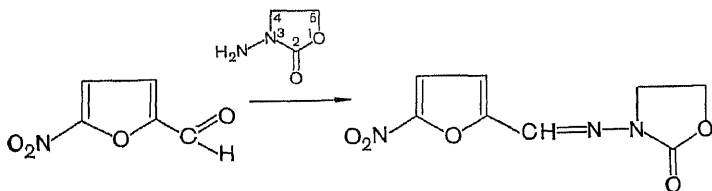
Для синтеза фурацилина на 5-нитрофурфурол действуют солянокислым семикарбазидом.



Фурадонин получают из 5-нитрофурфурола и 1-аминогидантоина.



Фуразолидон синтезируют аналогично путем конденсации 5-нитрофурфурола с 3-аминооксазолидоном-2.



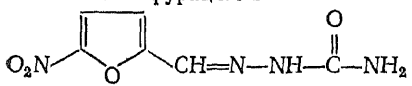
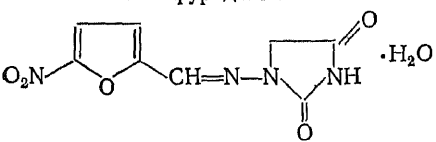
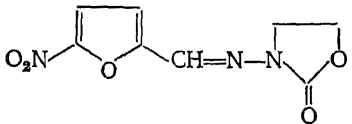
32.4. Фармакопейные препараты производные нитрофурана сходны по физическим свойствам (табл. 69).

Это желтые с зеленоватым или оранжевым оттенком кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса, близкие по температуре плавления (230—263 °С). Они очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде, мало растворимы в спирте. Ввиду наличия не только нитро-, но и амидной группы фурацилин имеет в растворах кислую реакцию и лучше других препаратов растворяется в щелочах.

32.5. Для испытания подлинности всех трех препаратов ГФ X рекомендует общую цветную реакцию с водным раствором едкого натра. В случае фурацилина появляется оранжево-красное окрашивание, фу-

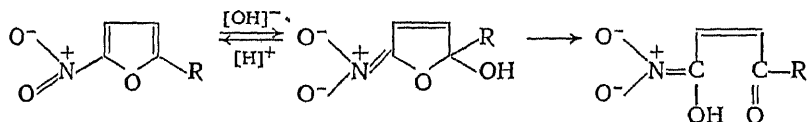
Т а б л и ц а 69

Свойства препаратов — производных нитрофурана

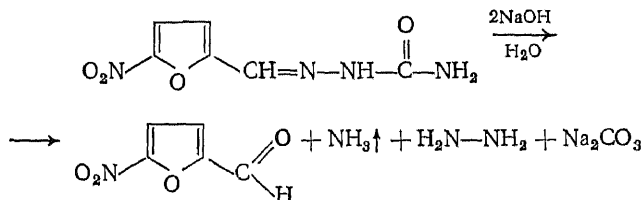
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Furacilinum — фурацилин</p>  <p>5-Нитрофурурола семикарбазон (ГФ X, ст. 295)</p>	<p>Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 230—236 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, растворим в растворах щелочей</p>
<p>Furadoninum — фурадонин</p>  <p>N-(5-Нитро-2-фурурилиден)-1-аминогидантонин (ГФ X, ст. 298)</p>	<p>Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 258—263 °С (с разложением)</p>	<p>Очень мало растворим в воде и спирте. Мало растворим в ацетоне</p>
<p>Furazolidonum — фуразолидон</p>  <p>N-(5-Нитро-2-фурурилиден)-3-аминооксазолидон-2 (ГФ X, ст. 300)</p>	<p>Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабо горького вкуса. Температура плавления 253—258 °С (с разложением)</p>	<p>Практически нерастворим в воде и эфире, очень мало растворим в спирте</p>

радонина — темно-красное, а фуразолидона — бурое окрашивание (при нагревании).

Предполагают, что образование окрашенных соединений обусловлено расщеплением фуранового цикла под действием щелочи по схеме:



Если раствор фурацилина в растворах едких щелочей нагреть, то происходит разложение препарата с выделением аммиака (можно установить по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги).

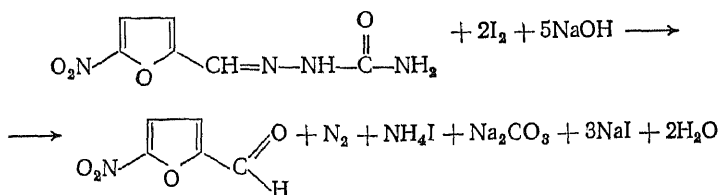


Эта реакция может быть использована для отличия фурацилина от фурадонина и фуразолидона. Фуразолидон и фурадонин можно отличить друг от друга по различной окраске продуктов взаимодействия растворов препаратов со спиртовым раствором едкого кали в свежеперегнанном диметилформамиде (ГФ X, ст. 322, 324).

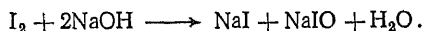
32.6. При испытании доброкачественности фурацилина ГФ X рекомендует устанавливать примесь семикарбазида, который является од-

ним из исходных продуктов синтеза препарата. Примесь обнаруживают реактивом Фелинга, основываясь на восстановительных свойствах сеникарбазида.

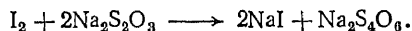
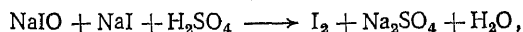
Количественное определение фурацилина ГФ X рекомендует выполнять йодометрическим методом. Способ определения основан на окислении препарата йодом в щелочной среде (для улучшения растворимости к навеске прибавляют хлорид натрия и смесь подогревают).



Избыток титрованного раствора йода в щелочной среде образует гипйодид.



Поэтому после окисления препарата раствор подкисляют и титруют выделившийся йод тиосульфатом натрия:



Количественное определение фурацилина, фурадонина и фуразолидона можно проводить фотоколориметрическим методом, основанным на использовании цветных реакций препаратов с едкой щелочью. Такие методики описаны для фурацилина и рекомендованы ГФ X для количественной оценки фурадонина и фуразолидона.

Методика фотоколориметрического определения фурадонина основана на измерении оптической плотности окрашенного продукта взаимодействия препарата с водным раствором едкого натра. Измерения производят на фотоколориметре при длине волны около 360 нм. Расчет концентрации производят по удельному показателю поглощения, предварительно установленному по стандартному препарату (ГФ X, ст. 778, 782).

Фотоколориметрическое определение фуразолидона проводят аналогичным путем, используя цветную реакцию препарата со спиртовым раствором едкого кали в среде свежеперегнанного диметилформамида.

Таким образом, цветные реакции взаимодействия производных 5-нитрофурана с растворами едких щелочей в водной и неводной среде имеют большое значение для фармацевтического анализа. Они могут быть применены как для идентификации, так и для количественного определения препаратов (и лекарственных форм) этой группы.

32.7. Хранят препараты по списку Б в прохладном месте в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применяют фурацилин, фурадонин и фуразолидон в качестве антибактериальных средств для наружного и внутреннего употребления.

Фурацилин назначают наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов (в виде 0,02% водных, 0,066% спиртовых растворов и 0,2% мази), внутрь (по 0,1 г) для лечения бактериальной дизентерии. Высшие дозы внутрь: разовая 0,1 г, суточная 0,5 г.

Фурадонин назначают внутрь для лечения инфекционных заболеваний мочевых путей (по 0,1—0,15 г). Высшие дозы: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.

Фуразолидон менее токсичен и более активен, чем фурацилин и фурадонин, особенно в отношении возбудителей дизентерии, паратифа, брюшного тифа, трихомонадного кольпита. Назначают внутрь по 0,1—0,15 г. Высшие дозы: разовая 0,2 г; суточная 0,8 г.

Помимо рассмотренных фармакопейных препаратов, в медицинской практике применяют и другие производные 5-нитрофурана (фуразолин, фурагин, фурагин растворимый и другие). Способы их получения и испытаний имеют много общего с рассмотренными препаратами этой группы.

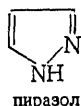
Текст-задание

- 32.1. Фуран по химическому строению представляет ..., его формула: По физическим свойствам это ...
- 32.2. Широко применяют в медицине производные ..., имеющие ... заместители в положении ..., с общей формулой: Синтез и ... этих веществ осуществлен ... Они обладают ... активностью и применяются для лечения В ГФ X включены ...
- 32.3. Источником синтеза производных ... является ..., который получают из ... путем Затем из фурфурола синтезируют ..., необходимый для Наиболее экономичен этот процесс при ..., протекает он по схеме: Дальнейший синтез основан на Синтез фурацилина из ... и ... происходит по схеме: Фурадонин получают из ... по схеме: Фуразолидон синтезируют из ... по схеме: Рациональные названия этих препаратов ...
- 32.4. По физическим свойствам препараты ... (...), ... (...) и ... (...) представляют собой ... вещества с температурой плавления Они ... растворимы в воде, ... в спирте. Фурацилин ввиду наличия ... имеет ... реакцию и поэтому ... растворим в ...
- 32.5. Подлинность ... препаратов можно установить ... реакцией с . . в результате которой образуется ... в случае фурацилина, ... — фурадонина, ... — фуразолидона (при ...). Предполагаемая схема этой реакции: Раствор фурацилина в ... при нагревании ... с выделением ... (устанавливают по ..), происходит реакция: Эта реакция позволяет Фуразолидон от фурадонина отличают по ...
- 32.6. Доброкачественность фурацилина устанавливают по наличию примеси ..., которую обнаруживают реактивом ..., используя ... свойства Количественно фурацилин определяют ... методом, способ основан на ... препарата в ... среде и происходит по схеме: Избыток ... в ... среде определяют с помощью реакций: Количественное определение ... можно выполнить ... методом, основанным на использовании ГФ X рекомендует такие методики для .. Определение фурадонина основано на ..., а фуразолидона на Таким образом, цветные реакции ... с растворами ... в ... среде имеют большое значение как для ..., так и для ...
- 32.7. Хранят препараты по списку ... в ... месте, в ... таре, предохраняющей от Применяют ... в качестве ... средств для ... употребления. Фурацилин назначают наружно для ... в виде ... и внутрь (по ...) для Высшие дозы Фурадонин назначают ... для ... по Высшие дозы Фуразолидон отличается ... поэтому его назначают ... по Высшие дозы ... В медицине применяют и другие производные ..., например Способы их получения и испытаний ...

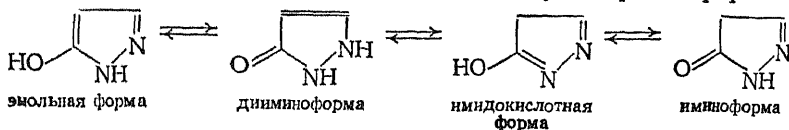
Глава 33. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

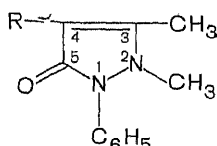
33.1. Производные пиразола получают только синтетическим путем, в природе соединения этого ряда не встречаются. Широкое применение в медицине нашли анальгезирующие средства, являющиеся производными пиразолина и пиразолидина (частично и полностью гидрированного пиразола).



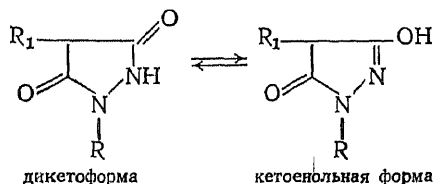
В ГФ X включены препараты антипирин, амидопирин и аналгин, структура которых содержит молекулу пиразолона-5. Для этого соединения возможно существование нескольких таутомерных форм.



Антипирин, амидопирин и аналгин можно рассматривать как производные пиразолидиона или пиразолона-5, находящегося в диминноформе (для простоты изложения в последующем они будут именоваться просто производными пиразолона). Общая формула этой группы препаратов:

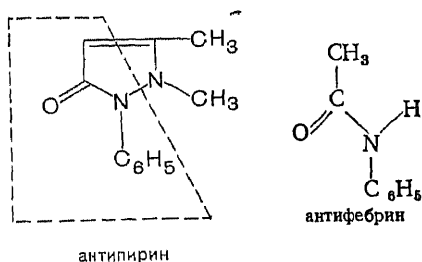


Производные пиразолидицидона (пиразолидин с двумя кето-группами) подобно пиразолону могут существовать в виде нескольких таутомерных форм, в частности:



Фармакопейный препарат бутадиион — производное дикетоформы пиразолидицидона.

33.2. Идея создания анальгезирующих средств исходит от антифебрина (ацсташилида). Несмотря на различие в химическом строении и принадлежности к различным классам соединений, производные пиразолона как бы «включают» в свою структуру молекулу антифебрина:

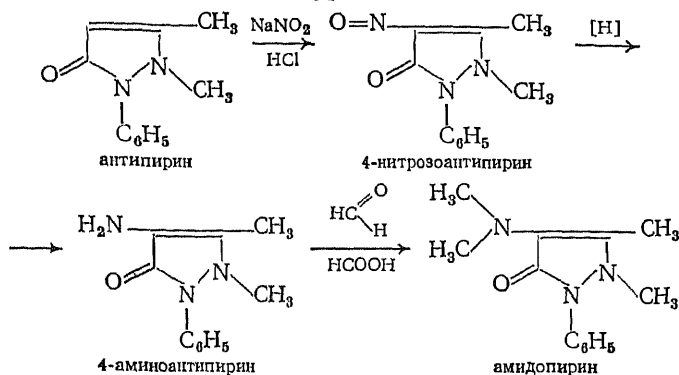


Учитывая меньшую токсичность гетероциклических соединений по сравнению с ароматическими, синтезом производных пиразолона было осуществлено «облагораживание» весьма токсичного антифебрина.

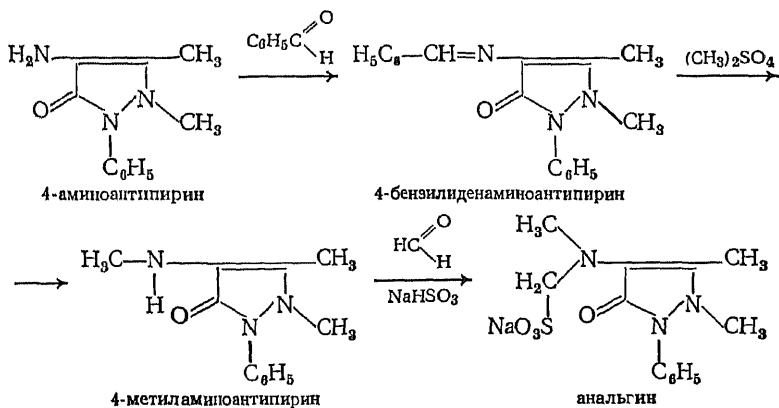
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

33.3. Антипирин впервые был синтезирован в 1883 г. Кнорром из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина. Образующийся 1-фенил-3-метилпиразолон-5 подвергают затем метилированию:

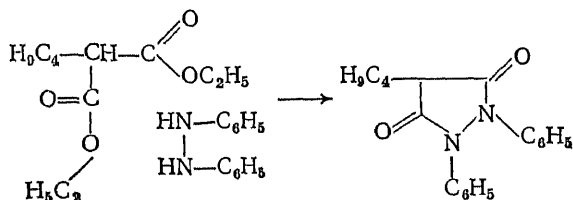
на и метилирования. В качестве метилирующего агента используют обычно смесь формальдегида и муравьиной кислоты.



Исходным продуктом синтеза анальгина служит 4-аминоантипирин (промежуточный продукт синтеза амидопирина), который при взаимодействии с бензальдегидом образует 4-бензилиденаминоантипирин. При метилировании его диметилсульфатом получают 4-метиламиноантипирин, который в результате действия смеси водных растворов формальдегида и бисульфита натрия образует анальгин.



Наиболее экономичным способом синтеза бутадiona является конденсация гидразобензола с *n*-бутилмалоновым эфиром (в присутствии этилата натрия).

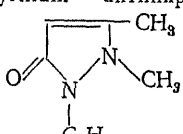
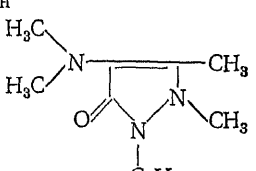
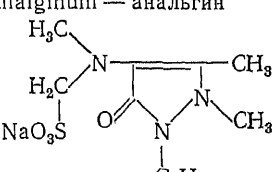
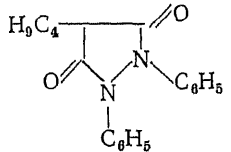


СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА

33.4. По физическим свойствам производные пиразола (табл. 70) представляют собой белые кристаллические вещества (анальгин и бутадон могут иметь желтоватый оттенок) без запаха, горького вкуса. Антипирин, амидопирин и бутадон имеют близкую по величине температуру плавления в интервале 104—113 °С.

Антипирин и анальгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (но медленно), а бутадон практически нерастворим в воде. В спирте антипирин и амидопирин легко растворимы, а анальгин и

Свойства препаратов — производных пиразола

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Antipyrinum — антипирин</p>  <p>1-Фенил-2,3-диметил-пиразолон-5 (ГФ X, ст. 65)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Температура плавления 110—113 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно — в эфире</p>
<p>Amidopyrinum — амидопирин</p>  <p>1-Фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5 (ГФ X, ст. 45)</p>	<p>Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Температура плавления 107—109 °С</p>	<p>Медленно растворим в воде (1:20), легко растворим в спирте, очень легко в хлороформе, растворим в эфире</p>
<p>Analginum — анальгин</p>  <p>1-Фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфат натрия (ГФ X, ст. 57).</p>	<p>Белый или со слегка желтоватым оттенком крупноигльчатый, кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса</p>	<p>Легко растворим в воде, трудно — в спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе и ацетоне</p>
<p>Butadionum — бутадиион</p>  <p>1,2-Дифенил-4-бутилпиразолидиндион-3,5 (ГФ X, ст. 115).</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Температура плавления 104—107 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко — в хлороформе, эфире, ацетоне и растворе едкого натра. Практически нерастворим в разведенных кислотах</p>

бутадиион трудно растворимы. В других органических растворителях анальгин практически нерастворим (ввиду наличия лиофильной группы в молекуле). Остальные производные пиразола легко растворимы в хлороформе и имеют различную растворимость в эфире. Различие в растворимости препаратов в воде и в спирте позволяет ориентировочно отличать их друг от друга. Более надежно идентифицировать препараты можно на основе других физических и химических свойств.

33.5. По химическим свойствам антипирин и амидопирин представляют собой однокислотные основания, поэтому их водные растворы имеют щелочную реакцию. Анальгин ввиду наличия в молекуле остатка сульфата натрия образует водные растворы нейтральной реакции (на

лакмус). Бутадион обладает в растворах кислотными свойствами ввиду наличия подвижного атома водорода в положении 4. Подвижность обусловлена присутствием двух кетонных групп в молекуле. Антипирин, амидопирин и анальгин проявляют восстановительные свойства, особенно активен в этом отношении амидопирин.

Производные пиразола, в особенности антипирин, амидопирин и бутадион, обладают способностью образовывать комплексные соединения с различными тяжелыми и редкоземельными элементами.

ИСПЫТАНИЕ НА ПОДЛИННОСТЬ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

33.6. Химические свойства препаратов производных пиразолона обуславливают способы их испытаний. Антипирин и амидопирин ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции со всеми алкалоидными реактивами.

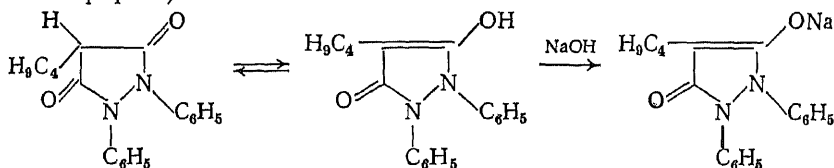
Восстановительные свойства используются для испытания на подлинность антипирина, амидопирина и анальгина. Так, например, с раствором хлорида окисного железа амидопирин образует продукты окисления, окрашенные в сине-фиолетовый, а анальгин — в синий цвет. Окраска этих продуктов быстро изменяется под влиянием различных факторов (температура, pH среды и т. д.). Окрашенные продукты образуются и под действием других окислителей.

Реакции окисления: амидопирин — раствором нитрата серебра, хлорида окисного железа и феррицианида калия (в присутствии хлорида окисного железа), анальгина — раствором йодата калия ГФ X рекомендует для испытания подлинности этих препаратов. Бутадион может быть окислен только в более жестких условиях (действием концентрированной серной кислоты в присутствии нитрита натрия). При нагревании появляется стойкое вишневое окрашивание.

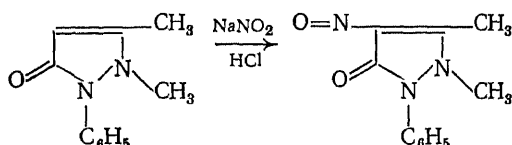
Реакции комплексообразования и образования солей используют для обнаружения антипирина, амидопирина и бутадиона. ГФ X рекомендует для испытания подлинности антипирина реакцию образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — феррипирина:



Бутадион можно идентифицировать реакциями осаждения солей: медной — осадок бледно-голубого цвета (ГФ X), серебряной — белого цвета и т. д. Для выполнения реакции вначале получают натриевую соль бутадиона, действуя раствором едкого натра (происходит образование енольной формы):



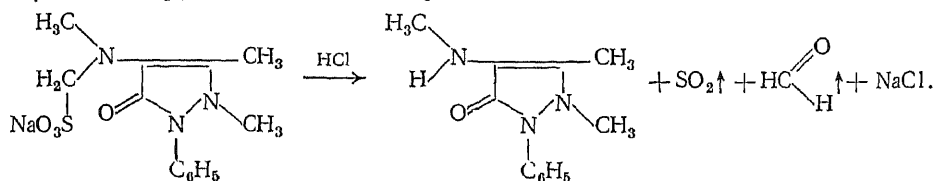
33.7. Для отличия антипирина от других препаратов ГФ X рекомендует реакцию образования окрашенного в изумрудно-зеленый цвет нитроантипирина.



Для этого можно использовать специфичную для антипирина цветную реакцию, основанную на образовании окрашенного соединения с

раствором 2-нитроиндандиона, а также реакцию образования пиразолонового азокрасителя антипирина с α -нафтиламином.

Анальгин в отличие от других препаратов производных пиразолона-5 дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными кислотами выделяет сернистый ангидрид и формальдегид, которые обнаруживаются по запаху:



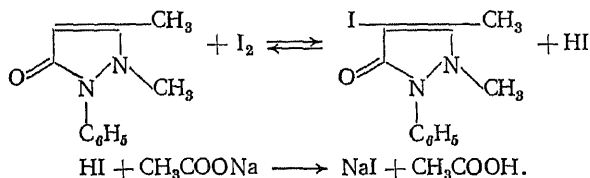
При испытании доброкачественности препаратов, помимо обнаружения неорганических ионов, проверяют наличие таких примесей исходных и промежуточных продуктов синтеза, как аминопиперин (амидопиперин, анальгин) и гидразобензол (бутадион).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

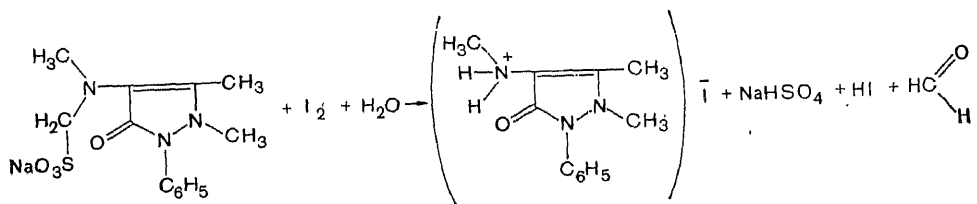
33.8. Для объемного анализа используют обычно либо восстановительные, либо кислые или щелочные свойства растворов производных пиразолона.

Количественное определение (по ГФ X) антипирина и анальгина проводят йодометрическим методом, а амидопиперина и бутадиона — методом нейтрализации.

Определение антипирина основано на его способности вступать с йодом в реакцию замещения за счет подвижного атома водорода в положении 4. Образующийся осадок 4-йодопиперина может адсорбировать некоторое количество йода. Поэтому осадок растворяют в хлороформе. Добавляют также ацетат натрия, чтобы предотвратить обратную реакцию. Избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия.

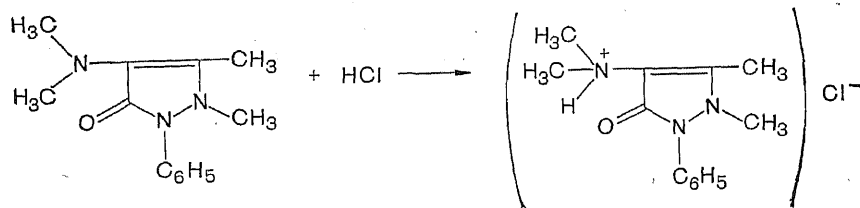


Йодометрическое определение анальгина основано на окислении препарата йодом в слабокислой водно-спиртовой среде (до окисления четырехвалентной серы в шестивалентную).



Конец титрования можно установить по избытку титрованного раствора йода (желтое окрашивание), как это рекомендует ГФ X.

Амидопиперин определяют методом нейтрализации, используя основные свойства его водных растворов. Образуется гидрохлорид амидопиперина:



Титрование амидопирина в водных растворах возможно в присутствии смешанного индикатора (смесь растворов метилового оранжевого и метиленового синего).

По ГФ X амидопирин определяют методом неводного титрования. Основные свойства амидопирина усиливают растворением навески препарата в смеси безводной уксусной кислоты и дихлорэтана и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор тропеолин 00).

Количественное определение бутадiona (по ГФ X) основано на нейтрализации раствора препарата в ацетоне (во избежании гидролиза) 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин, химизм указан выше). В данном случае использованы кислые свойства енольной формы бутадiona.

Известны также объемные, весовые, фотоколориметрические методики анализа препаратов, производных пиразолона. Особенно перспективным является применение для этого спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

33.9. Хранят препараты, производные пиразолона в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света по списку Б. Особенно лабильным к действию света является анальгин, который следует поэтому хранить в банках оранжевого стекла. Анальгин быстро разлагается в присутствии влаги. Водные растворы его при стоянии желтеют.

Применяют антипирин, амидопирин, анальгин и бутадон в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Антипирин, амидопирин и анальгин назначают при головных болях, невралгиях, артритах и других заболеваниях внутрь по 0,25—0,5 г на прием. Анальгин ввиду хорошей растворимости в воде и наименьшей токсичности можно вводить подкожно, внутримышечно и внутривенно в виде 50% раствора. Бутадон назначают главным образом при острых формах ревматизма и полиартритов по 0,1—0,15 г.

Высшие дозы: антипирина и анальгина (внутри) — разовая 1 г, суточная 3 г; анальгина (парентерально) — разовая 0,5 г, суточная 1,5 г, амидопирина (внутри) разовая 0,5 г, суточная 2 г, бутадона (внутри) — разовая 0,2 г, суточная 0,6 г. Препараты в виде различных сочетаний входят в состав многочисленных лекарственных форм, главным образом таблеток.

Текст-задание

- 33.1. Производные пиразола получают только ..., так как ... В медицине применяют ... средства, производные ... и ..., их формулы: ... В ГФ X включены препараты ..., производные Пиразолон-5 может существовать в виде ... форм, структура которых: Препараты ... существуют в ... форме. Производные пиразолидиндиона могут существовать в ... и ... формах, структура которых: Бутадон — производное ...
- 33.2. Идея создания ... средств исходит от ... Производные ..., в частности антипирин как бы ... в свою ... молекулу ... (привести формулы: ...). Гетероциклическая структура позволяет получить ..., ввиду меньшей ... по сравнению с ...
- 33.3. Антипирин впервые синтезирован ... в ... г. из ... по схеме: Современный синтез антипирина осуществляют из ... по схеме: Процесс метилирования: ...

- осуществляют с помощью ... по схеме: ..., что позволяет ... Антипирин отличается от амидопирина ... Он применяется в ... и служит ... Амидопирин получают путем ..., с использованием метилирующего агента ... по схеме: ... Анальгин синтезируют из ... путем ... с последующим ... и ... по схеме: ... Синтез бутадиона осуществляют из ... по схеме: ...
- 33.4. Фармакопейные препараты ... (...), ... (...), ... (...) имеют химическую структуру: ..., рациональные названия ... По физическим свойствам это ... В воде антипирин и анальгин ..., амидопирин ... бутадион ... В спирте антипирин и амидопирин ..., анальгин и бутадион ... В других органических растворителях анальгин ..., а другие препараты ... Различие в растворимости позволяет ...
- 33.5. По химическим свойствам антипирин и амидопирин представляют ..., поэтому их растворы ... Анальгин ввиду ... имеет в растворах ... реакцию (на ...). Бутадион образует ... растворы ввиду наличия ..., обусловленного ... Препараты ... проявляют также ... свойства, особенно ... Производные ... в особенности ... могут образовывать ... соединения с ...
- 33.6. Химические свойства ... обуславливают ... Антипирин и амидопирин из-за наличия ... свойств ... дает ... реакции со ... Восстановительные ... и способность к ... используют для ...
- С раствором хлорида оксисного железа амидопирин образует ..., а анальгин — ... Окраска под влиянием ... быстро изменяется. Реакции окисления амидопирина ..., анальгина ... ГФ X рекомендует для ... Бутадион окисляется только ..., например, под действием ... с образованием ... Реакции комплексообразования и ... можно использовать для ... ГФ X рекомендует для ... антипирина реакцию образования ... формула которой: ... Бутадион можно обнаружить реакцией осаждения ... солей ..., для выполнения которой вначале получают ... по схеме: ...
- 33.7. Антипирин от других препаратов отличают по образованию ..., окрашенного в ... Схема этой реакции: ... Для этой же цели используют реакции с ... и ... Анальгин отличают от ... по реакции на ион ... и по выделению ... при нагревании в присутствии ..., схема разложения: ... При испытании доброкачественности обнаруживают наличие примесей ..., например, ...
- 33.8. Для ... количественного определения используют либо ..., либо ... или ... свойства ... Антипирин и анальгин определяют ... методом, а амидопирин и бутадион методом ... Определение антипирина основано на ... по схеме: ... Чтобы избежать ... добавляют ..., а для предотвращения ... прибавляют ... Йодометрическое определение анальгина основано на ... по схеме ... Конец титрования устанавливают по ... Амидопирин определяют методом ..., используя ... по схеме: ... с образованием ... (индикатор ...). По ГФ X определяют амидопирин методом ... (растворитель ..., титрант ..., индикатор ...). Количественное определение бутадиона основано на ... (растворитель ..., индикатор ...) с помощью реакции: ... Известны также ... методики анализа, особенно перспективен ... метод.
- 33.9. Хранят препараты в ... таре, предохраняющей от ... по списку ... Анальгин следует хранить в склянках ..., так как он ..., а водные растворы его ... Применяют ... в качестве ... средств. Антипирин, амидопирин и анальгин назначают ... при ... по ... Анальгин ввиду ... вводят также ... в виде ... Бутадион назначают ... при ... по ... Высшие дозы антипирина и анальгина ..., амидопирина ..., бутадиона ... Препараты в виде ... входят в состав ...

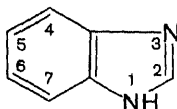
Глава 34. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И ТЕТРАЗОЛА

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

34.1. Имидазол, как и пиразол, содержит два гетероциклических атома азота, но расположены они в положениях — 1,3. В медицинской практике применяют препараты, производные бензимидазола, представляющего собой конденсированную систему, состоящую из циклов бензола и имидазола.

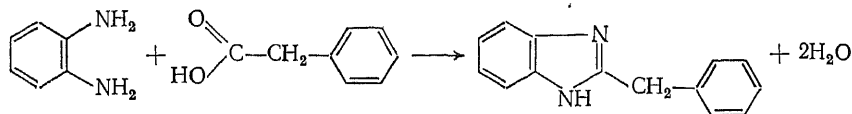


имидазол



бензимидазол

К числу производных бензимидазола относится фармакопейный препарат дибазол. Синтез основания дибазола осуществляют из *o*-фенилендиамина и фенилуксусной кислоты (или ее производных) по схеме:

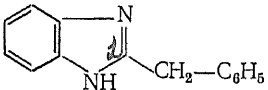


Наличие в молекуле двух атомов азота обуславливает основные свойства 2-бензилбензимидазола. Основание препарата превращают в гидрохлорид.

По физическим свойствам дибазол отличается от гидрохлоридов других органических оснований тем, что трудно растворим в воде (табл. 71).

Таблица 71

Свойства дибазола

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Dibazolium — дибазол  .HCl 2-Бензилбензимидазола гидрохлорид (ГФ X, ст. 212)	Белый или белый со слегка сероватым или желтоватым оттенком кристаллический порошок, горько-соленого вкуса. Гигроскопичен. Температура плавления 182—186 °С	Трудно растворим в воде и хлороформе, легко — в спирте, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире

34.2. Подлинность можно установить (по ГФ X), действуя на слабнокислый раствор препарата 0,1 н. раствором йода; образуется характерный красновато-серебристый осадок. Основание дибазола из водного раствора осаждается действием раствора аммиака, после чего фильтрат испытывают на наличие иона хлора.

При испытании доброкачественности устанавливают наличие примеси исходного продукта синтеза — фенилендиамина. Для этой цели используют в качестве реактива раствор хлорида окисного железа.

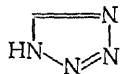
Количественное определение по ГФ X выполняют подобно другим гидрохлоридам органических оснований методом неводного титрования. Титруют навеску препарата, растворенную в безводной уксусной кислоте, 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Для подавления диссоциации хлор-ионов прибавляют раствор ацетата окисной ртути. Определить содержание препарата можно также методом нейтрализации связанной соляной кислоты (индикатор фенолфталеин) в спиртовых растворах.

34.3. Хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре, учитывая гигроскопичность.

Дибазол является синтетическим аналогом алкалоида папаверина. Применяют его в качестве спазмолитического (гипотензивного) средства. Назначают при спазмах кровеносных сосудов (коронарной недостаточности, гипертонических кризах) и спазмах гладкой мускулатуры внутренних органов внутрь по 0,02 г или подкожно по 1—2 мл 1—2% раствора в течение 10—30 дней. Используют также для лечения последствий заболеваний нервной системы (полиомиелита, паралича лицевого нерва). Высшие дозы (внутри): разовая 0,05 г, суточная 0,15 г.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАЗОЛА

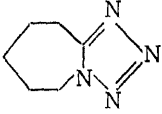
34.4 Тетразол — пятичленный гетероцикл, содержащий в молекуле четыре атома азота.



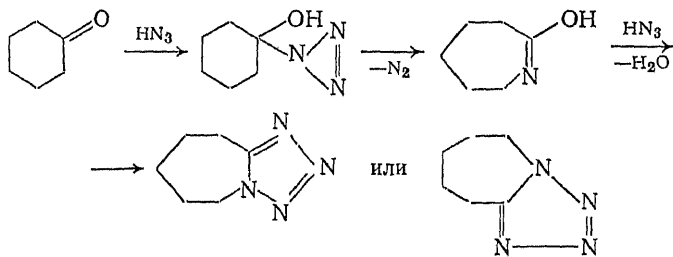
Производное тетразола — фармакопейный препарат коразол представляет собой 1,5-пентаметилентетразол (табл. 72).

Таблица 72

Свойства коразола

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Corazolium — коразол  1,5-Пентаметилентетразол (ГФ X, ст. 178)	Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 58—61 °С.	Очень легко растворим в воде, спирте и хлороформе, растворим в эфире.

Получают коразол путем взаимодействия циклогексанона с избытком азотистоводородной кислоты, имеющей структурную формулу: $\text{H}-\text{N}=\text{N}\equiv\text{N}$. Процесс происходит в присутствии катализаторов с образованием промежуточных продуктов:



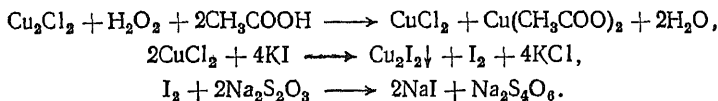
Коразол отличается хорошей растворимостью в воде. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Важным химическим свойством коразола является его способность образовывать с ионами ртути, кадмия, меди и др. нерастворимые в воде соединения. Указанные реакции используются для испытаний препарата по ГФ X.

34.5 Для испытания подлинности препарата используют реакцию образования двойной соли с дихлоридом ртути. Эта соль представляет собой бледное кристаллическое вещество со стабильной температурой плавления. Аналогичная соль образуется при действии на раствор препарата раствором хлорида кадмия.

Характерные окрашенные продукты образуются, если в присутствии коразола выполнять реакцию образования надхромовых кислот (с. 29). При извлечении образовавшихся окрашенных продуктов слой хлороформа окрашивается в сине-фиолетовый цвет, а водный слой приобретает изумрудно-зеленое окрашивание.

34.6. Количественное определение коразола основано на его осаждении из водного раствора известным количеством хлорида закисной меди (Cu_2Cl_2). Образующуюся соль состава $8\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4 \cdot 7\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ отделяют, а в фильтрате определяют избыток осадителя. Вначале избыток

хлорида закисной меди окисляют перекисью водорода до двухвалентного соединения, а затем последнее определяют йодометрическим методом:



Хранят коразол по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применяют как стимулятор центральной нервной системы. По характеру действия он близок к камфоре, кофенну, кордиамину. Ввиду хорошей растворимости в воде он лучше, чем камфора, всасывается и выводится из организма. Назначают по 1, 2, 3 мл 10% раствора внутримышечно, подкожно и внутривенно или внутрь по 0, 1 г. Высшие дозы разовая 0,2 г, суточная 0,5 г.

Текст-задание

- 34.1. Имидазол — ... гетероцикл с ... атомами, расположенными в ..., его формула: ... Бензимидазол представляет ... систему, состоящую из ..., его формула: ... К производным ... относится дибазол (...), его формула, рациональное название ... Получают дибазол из ... по схеме: ... По физическим свойствам — это ... порошок, трудно растворим в ..., чем отличается от ..., легко растворим в ..., практически нерастворим в воде ...
- 34.2. Подлинность устанавливают по образованию ... осадка с ... раствором ... Основание осаждают из ..., действуя ..., затем в фильтрате обнаруживают ... Доброкачественность проверяют по наличию примеси ..., являющегося ...; реактивом служат ... Количественно определяют по ГФ X методом ... в среде ... (титрант ..., индикатор ...) или методом ... в среде ... (индикатор ...).
- 34.3. Хранят по списку ..., в ... таре, учитывая ... Дибазол является ... аналогом ... Применяют его в качестве ... средства при спазмах ... Назначают внутрь по ... подкожно по ... в течение ... Используют также для лечения ... Высшие дозы ...
- 34.4. Тетразол представляет ..., его формула: ... Производным тетразола является препарат ... (...), его формула: ..., рациональное название ... Получают коразол путем ... по схеме: ... По физическим свойствам он представляет ... Коразол отличается ... растворимостью в ..., водные растворы имеют ... Важным химическим свойством является ..., что используется для ...
- 34.5. Подлинность препарата устанавливают по реакции ..., образующаяся ... соль представляет ... Аналогичная соль получается при ... Характерные ... продукты образуются, если выполнять реакцию ... Эта реакция происходит при взаимодействии ..., по схеме: ..., но если присутствует коразол, то хлороформное извлечение окрашивается в ... цвет, а водный слой в ...
- 34.6. Количественное определение основано на ... Образующуюся соль состава ... отделяют, а в фильтрате определяют ... путем ... с помощью реакций: ... Хранят коразол по списку ..., в ... таре, предохраняющей от ... Применяют как ... подробно ... Ввиду ... растворимости он лучше, чем ... всасывается и ... из организма. Назначают по .. в виде ... раствора для ... введения или внутрь по ... Высшие дозы ...

Глава 35. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОФУРАНА И БЕНЗОПИРАНА

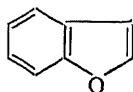
35.1. По химической структуре γ -пиран отличается от фурана тем, что представляет собой шестичленный цикл с одним атомом кислорода. Как фуран, так и γ -пиран способны образовывать конденсированные системы с ядром бензола, например бензофуран (кумарон) и 1,4-бензопиран:



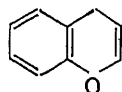
фуран



γ -пиран



бензофуран
(кумарон)

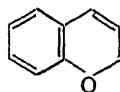


1,4-бензопиран

Ядро бензола и α -пиран образуют конденсированную гетероциклическую систему 1,2-бензопиран:

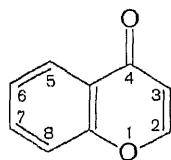


α -пиран

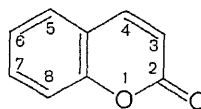


1,2-бензопиран

Производные 1,4-бензопирана и 1,2-бензопирана, содержащие кетонные группы, называют соответственно хромон и кумарин (α -хромон):



хромон

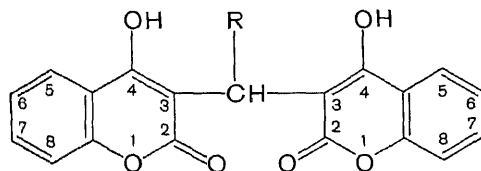


кумарин
(α -хромон)

Из большого числа природных и синтетических веществ производных хромона и кумарина в данной главе будут рассмотрены соединения 4-оксикумарина и 6,7-фурохромона.

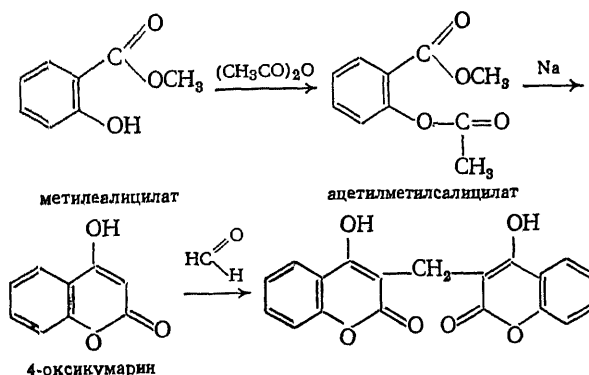
ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ОКСИКУМАРИНА

35.2. Препараты — производные этой группы содержат в молекуле одну или две гетероциклические системы кумарина с оксигруппой в положении 4. При наличии двух остатков 4-оксикумарина они связаны между собой метиленовой группой. Из них в медицине применяют дикумарин и псодикумарин, которые имеют общую формулу:

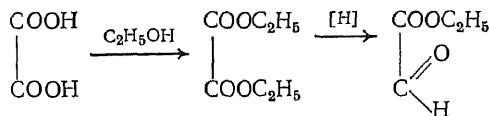


Дикумарин образуется при загнивании сена, получаемого из некоторых растений, например донника.

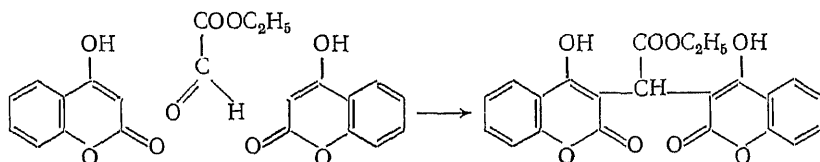
Препарат дикумарин получают синтетически по схеме:



Исходными продуктами синтеза неодикумарина служат 4-оксикумарин и этиловый эфир глиоксальной кислоты. Последнюю получают из щавелевой кислоты.



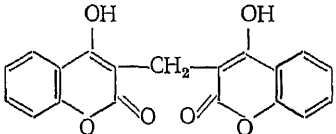
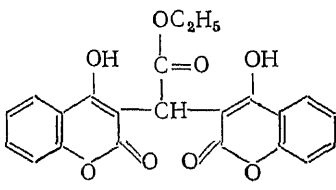
Затем сочетают с двумя молекулами 4-оксикумарина



35 3. По физическим свойствам фармакопейные препараты дикумарин и неодикумарин представляют белые (или белые с кремовым оттенком) кристаллические порошки без запаха, отличающиеся по температурам плавления (табл. 73). Очень мало растворимы в воде, мало или трудно растворимы в органических растворителях, растворимы в растворах едких щелочей с образованием фенолятов (ввиду наличия в молекулах фенольных гидроксиллов).

Т а б л и ц а 73

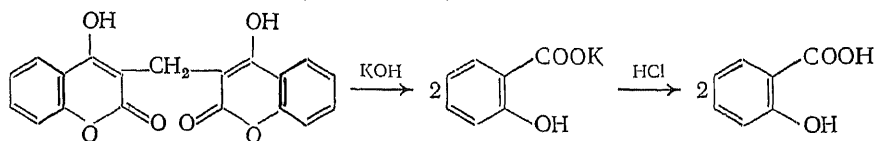
Свойства препаратов — производных 4-оксикумарина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Дискумарин — дикумарин 	Белый или слегка кремовый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 285—293 °С.	Очень мало растворим в воде, спирте, эфире и ацетоне, мало растворим в хлороформе, растворим в едких щелочах и пиридине.
Ди-(4-оксикумаринил-3)-метан (ГФ X, ст 218) Неодикумарин — неодикумарин 	Белый или белый со слегка кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 175—178° или 151—154 °С.	Очень мало растворим в воде, трудно растворим в ацетоне, мало растворим в спирте и эфире, растворим в растворах едких щелочей.
Этиловый эфир ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты (ГФ X, ст 443)		

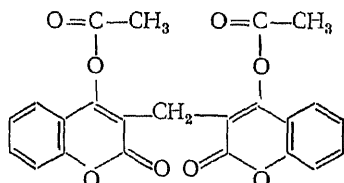
35 4 Испытания подлинности дикумарина и неодикумарина основаны на обнаружении в молекулах фенольного гидроксила.

При сплавлении дикумарина со щелочью происходит разрыв лактонного цикла с образованием салицилат-иона. Его можно обнаружить по выпадению осадка салициловой кислоты после подкисления фильт-

рата соляной кислотой или цветной реакцией с хлоридом окисного железа (сине-фиолетовое окрашивание):



Аналогичные результаты дает в указанных условиях неодикумарин. Дикумарин образует с уксусным ангидридом диацетат, представляющий собой кристаллическое вещество с температурой плавления 249—252 °С:



Неодикумарин за счет наличия фенольного гидроксила в молекуле дает в спиртовом растворе при нагревании цветную реакцию с хлоридом окисного железа (красно-бурое окрашивание).

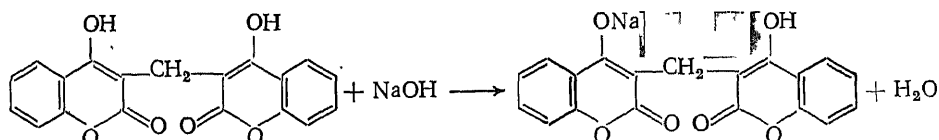
Отличают неодикумарин от дикумарина с помощью цветной реакции с концентрированной серной кислотой. При слабом нагревании появляется желтое, а затем оранжевое окрашивание. Разбавление окрашенного продукта водой приводит к образованию белого осадка. При последующем прибавлении раствора едкого натра осадок растворяется и полученный раствор приобретает соломенно-желтое окрашивание. Если вместо раствора едкого натра добавлять раствор аммиака, то осадок растворяется с образованием бесцветного раствора.

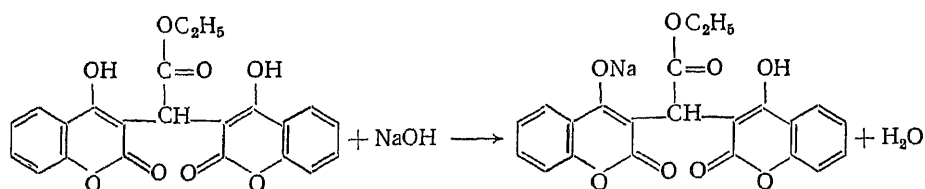
35.5. Испытание доброкачественности. Дикумарин не должен содержать примесь исходного продукта синтеза — формальдегида. Для этого используют цветную реакцию с салициловой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты (не должно появляться красное окрашивание).

Содержание ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты в неодикумарине обнаруживают путем хроматографии на бумаге 2,5% ацетонового раствора препарата и 0,1% стандартного раствора примеси. При просмотривании хроматограммы на ультрамикроскопе с люминесцентной пластинкой пятно, соответствующее ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоте, в препарате не должно превышать величины и интенсивности пятна в стандарте.

Количественное определение дикумарина и неодикумарина основано на кислотных свойствах их растворов, обусловленных наличием в молекулах фенольных гидроксильных групп. Определение проводят методом нейтрализации, титруя 0,1 н. раствором едкого натра. Навеску дикумарина растворяют в пиридине (индикатор бромтимоловый синий). В случае неодикумарина растворителем служит ацетон и используют смешанный индикатор (смесь метилового красного и метиленового синего).

В обоих случаях происходит образование монозамещенных фенолятов:





35.6. Хранят дикумарин и неодикумарин по списку А, в хорошо уку- поренной таре, предохраняющей от действия света и влаги, чтобы не допустить разложения.

Применяют дикумарин и неодикумарин в качестве антикоагулян- тов. Попадая в организм, они задерживают свертывание крови в ре- зультате нарушения биосинтеза протромбина и других факторов свер- тывания крови. По характеру воздействия на организм эти препараты являются авитаминами витаминов группы К (с. 474) и относятся к числу антикоагулянтов непрямого действия, так как влияют на про- цесс свертывания крови медленно, продолжительно, проявляя кумуля- тивный эффект. Поскольку все это может вызвать серьезные осложне- ния (кровотечения), препараты относят к списку А и используют толь- ко в стационарах, при тщательном врачебном контроле.

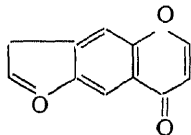
Применяют антикоагулянты для профилактики и лечения тромбо- зов, тромбозов, эмболий, тромбоэмболических осложнений при инфарктах миокарда.

Назначают дикумарин внутрь в постепенно возрастающих, а затем снижающихся дозах (0,15—0,3 г в сутки в зависимости от содержания протромбина в крови). Высшие дозы: разовая 0,1 г, суточная 0,3 г.

Неодикумарин по сравнению с дикумарином действует быстрее, ме- нее токсичен, обладает меньшим кумулятивным эффектом. Назначают его внутрь до 0,6 г в сутки, затем постепенно дозы снижают до 0,2— 0,1 г. Высшие дозы: разовая 0,3 г, суточная 0,9 г.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРОХРОМА И ФУРОКУМАРИНА

35.7. В ГФ Х включен препарат келлин, молекула которого пред- ставляет собой гетероциклическую систему, состоящую из трех кон- денсированных циклов: фурана, бензола и пирана. Келлин можно рас- сматривать как соединение и бензофурана и бензопирана. Пирановый цикл содержит также кетонную группу, поэтому препарат является производным хромона, а ввиду наличия фуранового цикла всю систему называют 6,7-фурохроном (фуранбензо-γ-пирон).



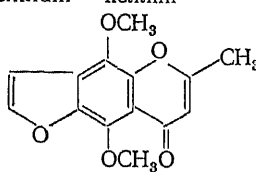
6,7-фурохроном

35.8. Получают келлин способом, разработанным в ХНИХФИ из культивируемого в СССР растения амми зубная.

Келлин отличается очень малой растворимостью в воде (табл. 74).

Подлинность препарата может быть установлена по характерным физическим свойствам и с помощью цветных реакций. Цветные реакции келлин дает с концентрированной серной кислотой (оранжевое окра- шивание), с нингидрином в присутствии концентрированной серной кис- лоты (изумрудно-зеленое), с едким кали (красное окрашивание). С нитропруссидом натрия в щелочной среде келлин образует оранже- вое окрашивание, которое при добавлении уксусной кислоты переходит в фиолетово-красное.

Свойства келлина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Khellinum — келлин</p>  <p>2-Метил-5,8-диметоксифуро- [4',5'—6,7] хромон (ГФ X, ст. 367)</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 151—153 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде и эфире, мало — в спирте, легко растворим в хлороформе и разведенных минеральных кислотах</p>

35.9. Учитывая, что исходным сырьем для получения препарата является растительное сырье, при испытании на чистоту устанавливают наличие примеси посторонних фурохромонов, которые отделяют хроматографическим методом.

Количественное определение келлина по ГФ X проводят полярографическим методом (ГФ X, с. 388, 785). Содержание келлина в препарате вычисляют, сравнивая величины высот полярографических волн стандартного и испытуемого образцов.

Определить содержание келлина в препарате можно также фотокориметрическим методом на основе цветной реакции с 50% раствором серной кислоты.

35.10. Хранят келлин по списку Б в хорошо укупоренной таре.

Применяют келлин как спазмолитическое средство, расширяющее коронарные сосуды сердца, бронхи, гладкую мускулатуру органов брюшной полости. Назначают в таблетках по 0,02 г при бронхиальной астме, спазмах желудка и кишечника, а также как средство, предупреждающее приступы стенокардии. Высшие дозы: разовая 0,04 г, суточная 0,12 г.

Текст-задание

- 35.1. γ -Пирон отличается от фурана ... Они оба образуют ... формулы которых: ... γ -Пирон конденсируется с бензолом в ..., его формула: ... Производные 1,4- и 1,2-бензопирана, содержащие ..., называют ... и ... Они имеют формулы: ...
- 35.2. Производные 4-оксикумарина содержат в молекуле ... При наличии двух ... они связаны ... В медицине применяют ..., которые имеют общую формулу: ... Дикумарин в ... образуется при ... Синтез его осуществляют по схеме: ... Неодикумарин синтезируют из ... по схеме: ...
- 35.3. Дикумарин (...) и неодикумарин (...) имеют формулы: ..., их рациональные названия ... По физическим свойствам представляют ..., отличающиеся по ... В воде ... растворимы, в органических растворителях ..., в растворах едких щелочей ... с образованием ..., ввиду ...
- 35.4. Испытания подлинности ... и ... основаны на ... При сплавлении дикумарина с ... происходит ... и образование ..., который обнаруживают ... по схеме: ... или реакцией с ... Неодикумарин в этих условиях ... За счет наличия в молекуле ... дикумарин образует ..., формула которого: ... Неодикумарин дает цветную реакцию с ... благодаря наличию ... Отличают неодикумарин от ... цветной реакцией с ... по образованию ... Добавление воды ведет к ..., а последующее прибавление ... или ... приводит к ..., отличающихся ...
- 35.5. Доброкачественность дикумарина устанавливают по ..., который обнаруживают реакцией с ... Примесь ... кислоты в неодикумарине устанавливают путем ... с последующим ... Заключение о ... делают путем сравнения ... Количественное определение ... основано на ... свойствах, обусловленных ... Используют метод ... Навеску дикумарина растворяют в (индикатор ...), а неодикумарин растворяют в ... (индикатор: ...). Схемы реакций: ...

- 35.6. Хранят ... по списку ... в ... таре, предохраняющей от ... Применяют ... в качестве ... Они оказывают ... действие на процесс ..., являются ... витаминов ... Препараты относятся к числу антикоагулянтов ... действия, т. к. они влияют на ... Это может вызвать ..., поэтому их относят к ... и используют только в ... Применяют ... для профилактики и лечения ... Назначают дикумарин ... в ... дозах по ... (в сутки) в зависимости от ... Высшие дозы ... Неодикумарин действует ..., его назначают вначале по .., затем ... Высшие дозы ...
- 35.7. Препарат келлин представляет производное ... Это ... система, состоящая из ... циклов (их формулы: ...). Молекула фурухромона включает ... и хромон, последний представляет ... его формула: ...
- 35.8. Келлин получают из ..., способом предложенным ... Он представляет собой ... и отличается ... растворимостью в ... Легко растворим в ... Подлинность препарата устанавливают по ... Окрашенные продукты келлин образует с ... При действии нитропрусида натрия в ... среде раствор приобретает ..., которое переходит ...
- 35.9. При испытании доброкачественности ... методом обнаруживают примесь ..., так как препарат получают из ... Количественное содержание по ГФ X определяют ... методом, сравнивая ...
Определение можно выполнить ... методом, на основе ...
- 35.10. Хранят препарат по списку ... в ... таре. Применяют как ... средство для ... Назначают по ... при ... Высшие дозы ...

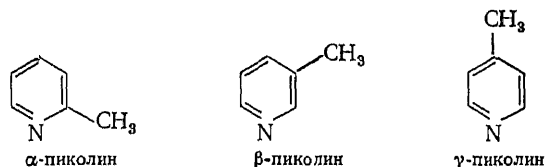
Глава 36. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

36.1. Пиридин — шестичленный гетероцикл с одним атомом азота. Сходство в химической структуре с ароматическим ядром бензола обуславливает идентичность некоторых химических свойств. Пиридин, как и бензол, — токсичное вещество. Пиридин и его производные широко используют как исходные продукты синтеза многих лекарственных препаратов. Получают пиридин главным образом из каменноугольной смолы. Способы получения и химические свойства подробно рассматриваются в курсе органической химии.

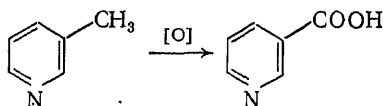
В медицинской практике широкое применение находят синтетические препараты, представляющие собой производные никотиновой (β -пиридинкарбоновой) и изоникотиновой (γ -пиридинкарбоновой) кислот.

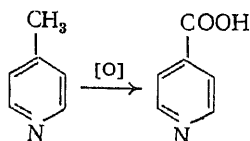


Исходными продуктами для получения пиридинкарбоновых кислот являются содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества — пиколины. Пиколиновую фракцию подвергают фракционному разделению на α -, β - и γ -пиколин.



Путем окисления β -пиколина получают никотиновую, а γ -пиколина — изоникотиновую кислоту.



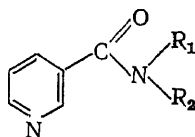


ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Получение

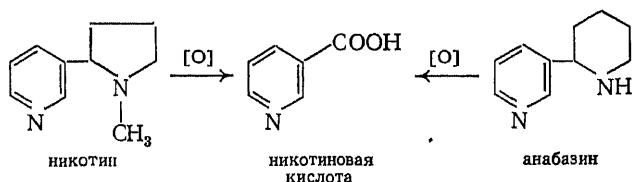
362 Никотиновую кислоту с точки зрения ее биологического действия относят к витаминам. Она известна как витамин РР. Впервые это вещество было получено еще в 1867 г., но специфическое витаминное действие установлено лишь в 1937 г.

В медицинской практике применяют не только никотиновую кислоту, но и ряд препаратов, которые являются ее производными амид (никотинамид), оксиметиламид (никодин) и диэтиламид. Общая формула препаратов производных никотиновой кислоты:

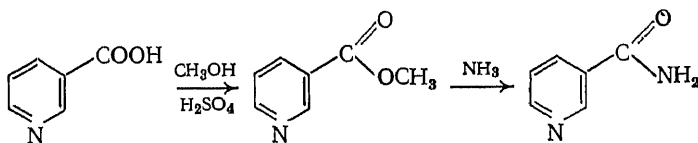


Известны различные пути синтеза никотиновой кислоты, но промышленное значение имеет рассмотренный выше способ получения из β-пиколина.

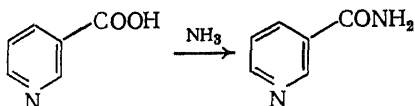
Никотиновую кислоту можно получить также из алкалоидов никотина (содержится в табаке) и анабазина (алкалоид из растения анабазис). Окисляют алкалоиды сильными окислителями (перманганатом калия, азотной кислотой или хромовой смесью).



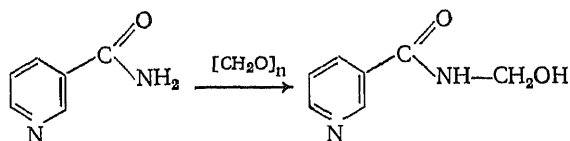
Никотинамид синтезируют из никотиновой кислоты. Промежуточным продуктом синтеза служит метиловый эфир никотиновой кислоты:



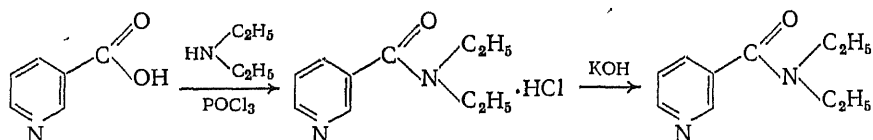
Более совершенным и экономичным способом синтеза никотинамида является пропускание газообразного аммиака в смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180—185 °С:



Из этой же реакционной массы можно получить (без предварительного разделения) никотин, действуя на никотинамид параформальдегидом:



Диэтиламид никотиновой кислоты получают, действуя на никотиновую кислоту диэтиламином в присутствии хлорокси фосфора. Промежуточным продуктом является гидрохлорид диэтиламида никотиновой кислоты:



Свойства и испытание на подлинность

36.3. По физическим свойствам (табл. 75) препараты различаются между собой. Три из них (кислота никотиновая, ее амид и никотин) — белые кристаллические вещества, а одно (диэтиламид никотиновой кислоты) — жидкость с характерными свойствами. По степени растворимости в воде и спирте препараты можно расположить в следующий ряд: диэтиламид никотиновой кислоты — никотинамид — никотин — кислота никотиновая. В эфире кислота никотиновая, никотинамид и никотин практически нерастворимы или мало растворимы (см. табл. 75).

Растворимость препаратов в воде, спирте и эфире, их температура плавления (застывания) могут быть использованы для идентификации и отличия друг от друга.

Кислота никотиновая имеет амфотерный характер ввиду наличия атома азота в пиридиновом цикле (щелочные свойства) и подвижного атома водорода в карбоксильной группе (кислые свойства). У препаратов — производных никотиновой кислоты, преобладают щелочные свойства, так как водород в карбоксильной группе замещен азотсодержащими радикалами.

36.4. Для испытания подлинности кислоты никотиновой и ее производных ГФ X рекомендует реакции разложения и цветные реакции.

К первым из них относятся реакции разложения кислоты никотиновой и никотинамида путем нагревания с кристаллическим карбонатом натрия. Образуется пиридин, который легко обнаружить по характерному запаху:

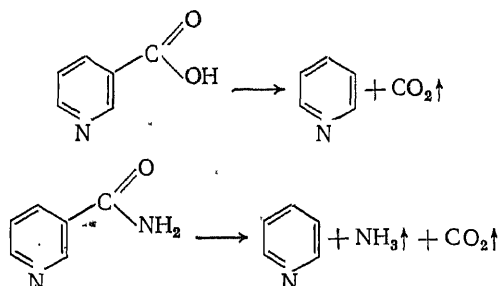
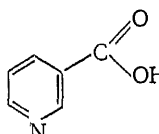
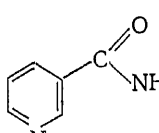
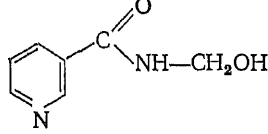
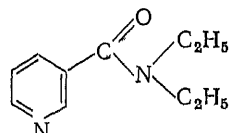
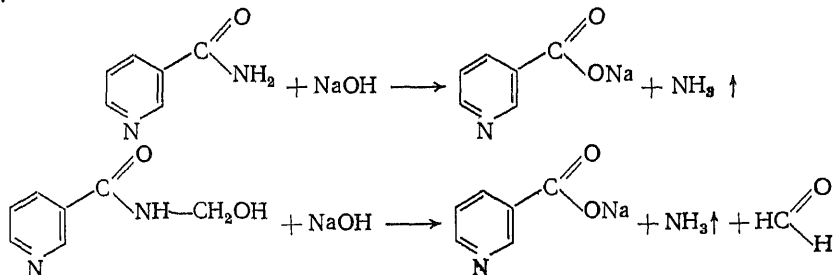


Таблица 75

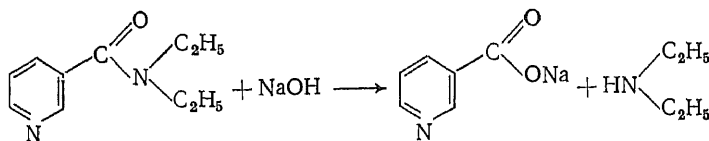
Свойства препаратов — производных никотиновой кислоты

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Acidum nicotinicum — кислота никотиновая</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слабнокислого вкуса. Температура плавления 234—238 °С</p>	<p>Трудно растворим в воде и спирте, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире</p>
<p>Пиридинкарбоновая-3 кислота (ГФ X, ст. 19)</p> <p>Nicotinamidum — никотинамид</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок с очень слабым запахом, горьковатого вкуса. Температура плавления 128—131 °С</p>	<p>Легко растворим в воде и спирте, растворим в глицерине, очень мало растворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Амид никотиновой кислоты (ГФ X, ст. 452)</p> <p>Nicodinum — никодин</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 147—149 °С</p>	<p>Растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Оксиметиламид никотиновой кислоты (ГФ X, ст. 450)</p> <p>Diaethylamidum acidi nicotini — диэтиламид никотиновой кислоты</p> 	<p>Бесцветная или слабо желтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом. Температура застывания 20—25 °С. Плотность 1,058—1,066. Показатель преломления 1,524—1,526</p>	<p>Смешивается с водой, спиртом, эфиром и хлороформом во всех соотношениях</p>

К этой же группе относятся реакции разложения препаратов — производных никотиновой кислоты при нагревании в растворах едких щелочей. Происходят процессы, обратные синтезу препаратов. Никотинамид и никодин разлагаются с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по посинению красной лакмусовой бумаги:

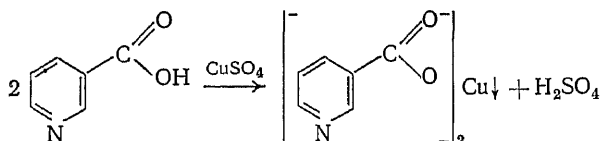


Диэтиламид никотиновой кислоты в этих условиях разлагается с образованием диэтиламина, который имеет характерный запах:



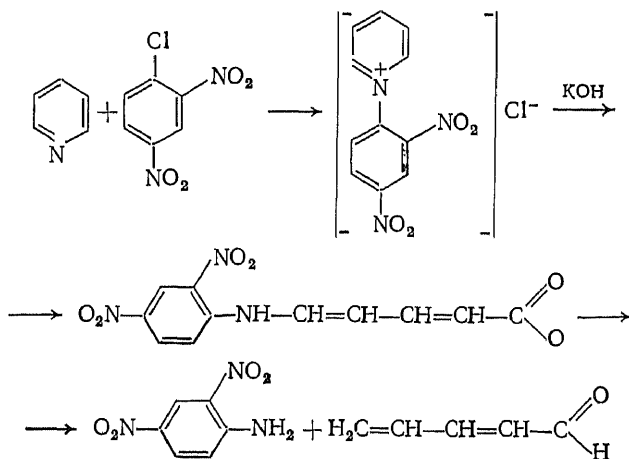
Реакции разложения в сильнощелочной среде позволяют отличать кислоту никотиновую от ее производных. Они используются также для количественного анализа указанных препаратов.

Кислота никотиновая ввиду кислотных свойств ее растворов обладает способностью образовывать нерастворимые соли. Например, с ионами меди образуется осадок синего цвета (никотинат меди):



Если эту реакцию выполнять в присутствии роданида аммония, то образуется тройное комплексное соединение, окрашенное в зеленый цвет. Аналогичную медную соль и тройное комплексное соединение образует в этих условиях диэтиламид никотиновой кислоты.

36.5. Характерные окрашенные продукты образуют производные никотиновой кислоты (как и другие производные пиридина) с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления раствора едкого натра. В щелочной среде происходит образование неустойчивой желтой соли пиридиния, которая после размыкания цикла превращается в производное глутаконового альдегида (полиметиновое соединение), окрашенное в бурый или красный цвет (с различными оттенками). Затем окраска постепенно исчезает, так как в результате гидролиза образуется 2,4-динитроанилин и глутаконовый альдегид (желтого цвета).

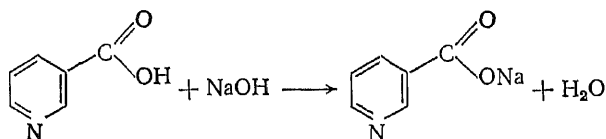


Эту цветную реакцию ГФ X рекомендует для испытания подлинности никодина и диэтиламида никотиновой кислоты.

Для отличия никодина от других производных кислоты никотиновой ГФ X рекомендует цветную реакцию с хромотроповой кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты. Реакция основана на образовании окрашенного в красно-фиолетовый цвет соединения, за счет наличия формальдегида в молекуле никодина (с. 102).

Количественное определение

36.6. Для количественного определения кислоты никотиновой используют кислые свойства ее водных растворов. Навеску препарата растворяют в горячей воде (так как в холодной воде препарат трудно растворим) и после охлаждения титруют 0,1 н. раствором едкого натра до образования натриевой соли (индикатор фенолфталеин).



Для количественного определения никотинамида и диэтиламида никотиновой кислоты можно использовать реакции разложения препаратов в сильнощелочной среде, описанные на с. 273. Образующиеся при разложении аммиак или диэтиламин количественно отгоняют в приемник, содержащий 0,01 н. раствор соляной кислоты. Избыток кислоты в приемнике оттитровывают 0,01 н. раствором едкого натра (индикатор метиловый красный).

Определение этих препаратов можно выполнить и путем разрушения — кипячением в 50% растворе серной кислоты. Образовавшийся сульфат аммония затем разлагают едким натром (химизм приведен на с. 117), т. е. проводят определение по методу Кьельдаля (ГФ X, с. 762). Этот способ ГФ X рекомендует для количественной оценки диэтиламида никотиновой кислоты.

Никотинамид по ГФ X количественно определяют методом неводного титрования. Основные свойства препарата усиливают путем растворения в безводной уксусной кислоте и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Никотин количественно определяют йодометрическим методом в щелочной среде. Происходит описанное при испытании на подлинность (с. 273) разрушение препарата с образованием аммиака и формальдегида. Последний окисляется до муравьиной кислоты, а затем в кислой среде оттитровывают избыток йода (тиосульфатом натрия). Таким образом, последующий химизм этого процесса аналогичен способу количественного определения формальдегида (с. 108).

Хранение и применение

36.7. Хранят кислоту никотиновую и никотинамид в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света. Никотин следует хранить при температуре не выше 20°, предохраняя не только от действия света, но и влаги. Несоблюдение условий хранения может привести к постепенному разложению препарата с образованием формальдегида. Диэтиламид никотиновой кислоты хранят в защищенном от света месте, в бутылках из оранжевого стекла. Кислота никотиновая и ее диэтиламид относятся к списку Б.

36.8. Применяют кислоту никотиновую и никотинамид как витаминные препараты комплекса В. Они являются специфическими противопеллагрическими средствами. Кислота никотиновая обладает, кроме того, сосудорасширяющим и гипохолестеринемическим действием, поэтому ее назначают при заболеваниях печени, спазмах сосудов конечностей, почек, мозга, при инфекционных заболеваниях. При пеллагре препараты назначают внутрь по 0,1 г на прием, при других заболеваниях и для профилактических целей по 0,015—0,05 г. При приеме внутрь может наблюдаться покраснение лица, чувство прилива крови

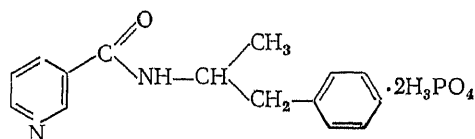
к голове, головокружение. Эти явления быстро проходят. Никотинамид указанного побочного действия не вызывает.

Высшие дозы кислоты никотиновой внутрь: разовая 0,1 г, суточная 0,5 г. Внутривенно вводят в виде натриевой соли до 0,1 г, но не более 0,3 г в сутки.

Никотин применяют как желчегонное, дезинфицирующее средство. Это связано с наличием в его молекуле никотинамида и формальдегида. Последний обуславливает дезинфицирующее действие. Назначают при заболеваниях печени, мочевых путей, желудка внутрь по 0,5—1 г на прием.

Диэтиламид никотиновой кислоты в виде 25% водного раствора применяют в медицинской практике под названием Cordiaminum — кордиамин (ГФ X, ст. 181) в качестве стимулятора центральной нервной системы и analeптического средства (близок по действию коразолу). Назначают при расстройствах кровообращения, остром коллапсе, асфиксии, отравлении наркотическими и снотворными веществами внутрь по 1—2 мл. Высшие разовые дозы (внутрь и под кожу): разовая 2 мл, суточная 6 мл.

К производным никотиновой кислоты может быть отнесен препарат фенатин (Phepatinum), представляющий собой β-фенилизопропиламида никотиновой кислоты дифосфат:



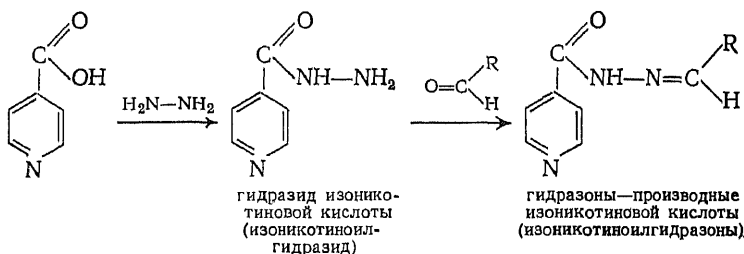
Препарат сочетает в себе стимулирующее центральную нервную систему действие фенамина (β-фенилизопропиламина), «смягченное» присутствием никотиновой кислоты. Он лишен некоторых недостатков, свойственных фенамину. Назначают фенатин обычно внутрь по 0,05—0,1—0,15 г 2—3 раза в день как средство, снимающее усталость, повышающее работоспособность, уменьшающее потребность в сне. Хранят по списку А.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Общая характеристика

36.9. Изоникотиновая кислота отличается от никотиновой расположением в пиридиновом ядре карбоксильной группы. Это изменение в химической структуре ведет к полной потере витаминной активности у изоникотиновой кислоты.

Высокая противотуберкулезная активность была обнаружена у гидразидов и гидразонов — производных изоникотиновой кислоты. Гидразиды представляют собой продукты взаимодействия гидразинов с кислотами, а гидразоны — продукты взаимодействия гидразинов (гидразидов) с альдегидами (кетонами). Схема получения гидразидов и гидразонов производных изоникотиновой кислоты:

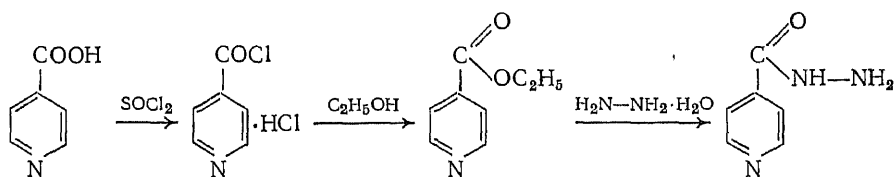


Характерно, что гидразиды и гидразоны — производные никотиновой кислоты обладают очень малой противотуберкулезной активностью и не представляют интереса как лекарственные вещества.

Работы в области синтеза и исследования гидразидов и гидразонов как противотуберкулезных средств были начаты в 1951 г. во ВНИХФИ под руководством проф. М. Н. Шукиной. Синтезировано около 100 различных соединений, из которых изониазид, фтивазид, метаизид включены в ГФ X. Кроме того, в медицинской практике применяют препараты этой группы: салюзид, салюзид растворимый, ларусан и др.

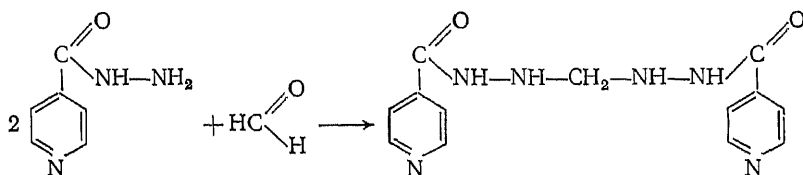
Синтез

36.10. Исходным продуктом синтеза всех этих препаратов является изоникотиновая кислота, которую получают из γ -пиколина (см. выше). Препарат изониазид получают путем превращения изоникотиновой кислоты вначале в хлорангидрид, затем в этиловый эфир. Последний сочетают с гидразином:

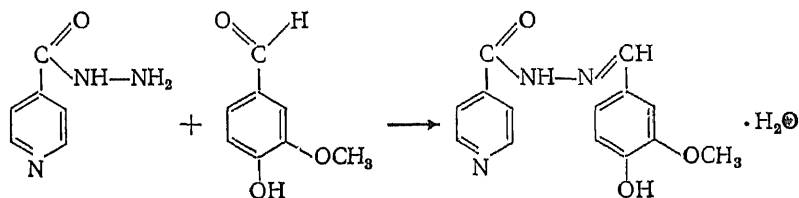


Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) является исходным продуктом получения других фармакопейных препаратов гидразонов — производных изоникотиновой кислоты.

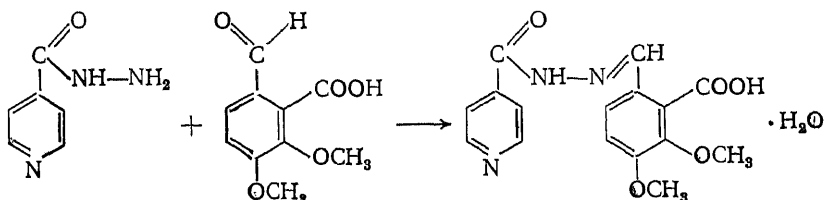
Метаизид синтезируют путем взаимодействия гидразида изоникотиновой кислоты с формальдегидом:



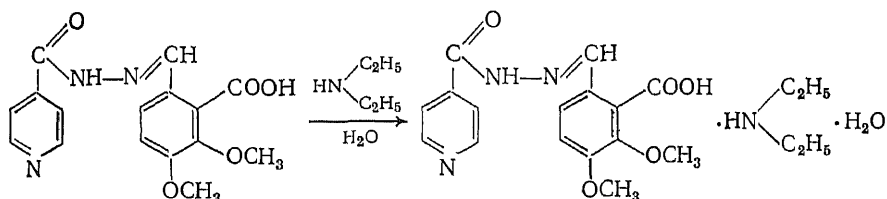
Синтез фтивазида осуществляют из гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина (3-метокси-4-оксибензальдегида):



Салюзид синтезируют, действуя на гидразид изоникотиновой кислоты опиановой кислотой (2-карбокситримероксибензальдегид):



Салюзид растворимый представляет собой диэтиламмониевую соль салюзидата. Его получают взаимодействием салюзидата с диэтиламином:



Свойства и испытание на подлинность

36.11. По физическим свойствам (табл. 76) препараты представляют собой кристаллические порошки белого цвета или с желтоватым (кремоватым) оттенком. Фтивазид отличается от других препаратов выраженной желтой окраской и запахом ванилина, а салюзид — зеленовато-желтой окраской и неприятным запахом.

Изониазид и салюзид растворимый легко растворимы в воде. В спирте салюзид растворимый легко растворим, а изониазид — трудно. Метазид, фтивазид и салюзид мало растворимы или практически нерастворимы в воде и спирте. В эфире и хлороформе все препараты практически нерастворимы или очень мало растворимы.

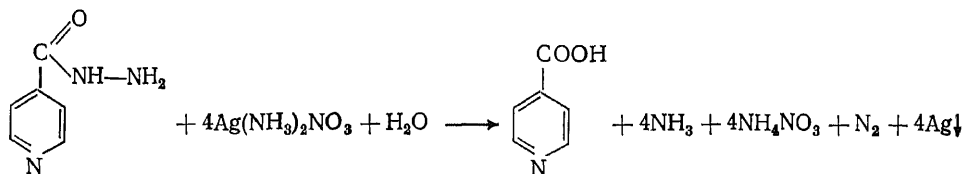
Препараты — производные гидразонов изоникотиновой кислоты отличаются характерными химическими свойствами, которые могут быть использованы для их качественной и количественной оценки. Метазид и фтивазид ввиду наличия в молекуле нескольких атомов азота обладают щелочными свойствами, поэтому растворимы в минеральных кислотах. Фтивазид и салюзид растворимы также и в растворах щелочей, так как фтивазид имеет в молекуле фенольный гидроксил (образует феноляты), а салюзид карбоксильную группу (образует соли). Салюзид растворимый имеет в растворах нейтральную реакцию. Гидразиды (изониазид) и гидразоны — производные изоникотиновой кислоты, содержащие карбоксильную группу (салюзид), образуют нерастворимые соединения с солями тяжелых металлов. Все препараты этой группы проявляют восстановительные свойства, присущие гидразидам и гидразонам.

36.12. Для испытания препаратов на подлинность ГФ X рекомендует общую реакцию на производные пиридина с 2,4-динитрохлорбензолом (с 274).

Как и другие соединения третичного азота, препараты образуют окрашенные осадки с раствором фосфорномолибденовой кислоты и некоторыми другими общеалкалоидными реактивами.

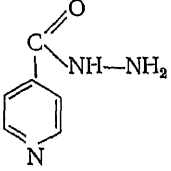
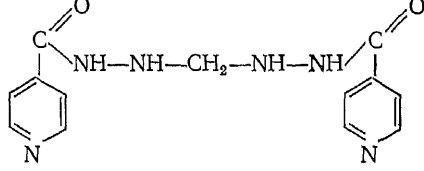
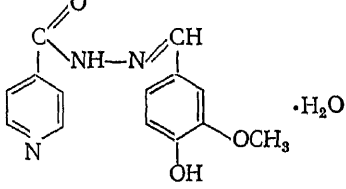
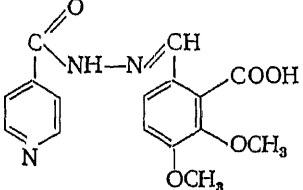
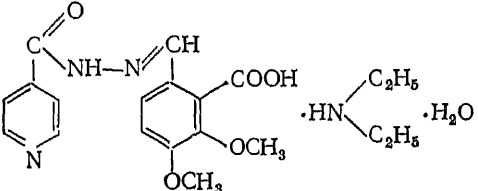
Для испытания подлинности изониазидата и метазида используют восстановительные свойства, обусловленные у изониазидата наличием остатка гидразида в молекуле препарата, а у метазида — выделением формальдегида

При взаимодействии смеси изониазидата с аммиачным раствором нитрата серебра выделяется желтый осадок, а при нагревании на стенках сосуда образуется «серебряное зеркало».



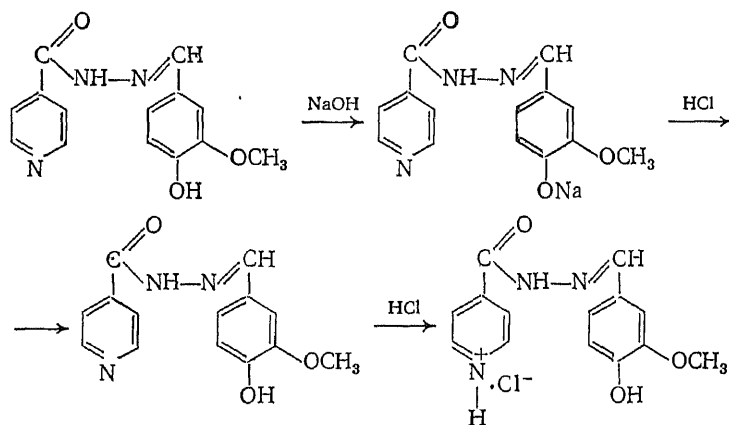
Т а б л и ц а 76

Свойства препаратов — производных изоникотиновой кислоты

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Isoniazidum — изониазид 	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса Температура плавления 170—174 °С	Легко растворим в воде, трудно — в спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире
Гидразид изоникотиновой кислоты (ГФ X, ст 357)		
Methazidum — метазид 	Белый или с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха Температура плавления 175—181 °С (с разложением)	Практически нерастворим в воде спирте, эфире и хлороформе Легко растворим в разведенных минеральных кислотах
1,1-Метилен-бис-(изоникотиноилгидразон) (ГФ X, ст. 400)		
Phthivazidum — фтивазид 	Светло-желтый или желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса	Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, легко растворим в минеральных и уксусной кислотах, а также в растворах щелочей
3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты (ГФ X, ст 528)		
Saluzidum — салюзид 	Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок с неприятным запахом Температура плавления 196—203 °С	Мало растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире и хлороформе Легко растворим в минеральных кислотах и растворах щелочей
2-Карбокси-3,4-диметоксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты		
Saluzidum soluble — салюзид растворимый 	Белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок	Легко растворим в воде и спирте. Практически нерастворим в эфире
Диэтиламмониевая соль салюзиды, моногидрат		

Идентифицировать изониазид можно также по характерным цветным реакциям с раствором сульфата меди, со щелочным раствором нитропруссид натрия. Растворы метазиды в разведенных кислотах очень нестойки. При их кипячении выделяется формальдегид. Последний обнаруживают по цветной реакции с динатриевой солью хромотроповой кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты. Аналогичную реакцию разложения с образованием формальдегида дает никодин (с. 274), поэтому в способах испытаний метазиды и никодина много общего.

Для испытания подлинности фтивазида используют его амфотерность (способность растворяться в растворах как кислот, так и щелочей). Образующиеся при этом соединения имеют различную окраску. Так, спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает оранжево-желтое окрашивание (за счет образования фенолята). Последующее постепенное прибавление раствора соляной кислоты приводит вначале к ослаблению окраски. Затем окраска вновь усиливается до оранжево-желтой (но уже за счет образования четвертичной соли с атомом азота в пиридиновом цикле):



При нагревании раствора фтивазида в разведенной соляной кислоте происходит гидролиз препарата с образованием исходных продуктов синтеза (с. 277): гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина. Ванилин легко обнаружить по характерному сильному запаху или по цветной реакции с камфорой (при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты появляется фиолетовое окрашивание).

Салюзид, содержащий в молекуле карбоксильную группу, образует в нейтральной среде аморфные окрашенные осадки солей меди (зеленого цвета) или кобальта (желто-розового цвета). Благодаря восстанавливающим свойствам салюзид дает положительную реакцию с жидкостью Фелинга. При действии на салюзид раствором бихромата калия в присутствии серной кислоты смесь окрашивается в рубиново-красный цвет и выделяет азот.

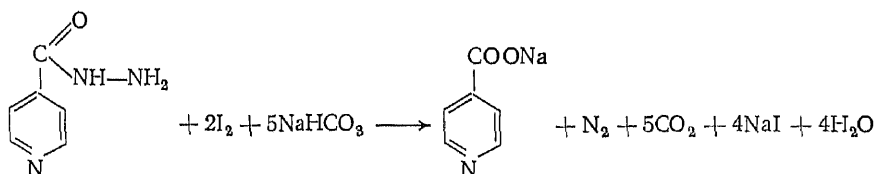
В отличие от салюзиды при нагревании с раствором едкой щелочи салюзид растворимый разлагается с образованием диэтиламина, который обнаруживают по характерному запаху. Эта реакция лежит в основе и количественного определения препарата.

Испытание на доброкачественность и количественное определение

36.13. Для испытания доброкачественности препаратов гидразонов — производных изоникотиновой кислоты обнаруживают наличие в них примесей исходных продуктов синтеза. Примесь гидразида изоник-

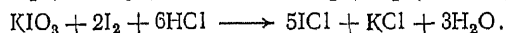
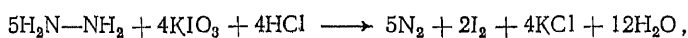
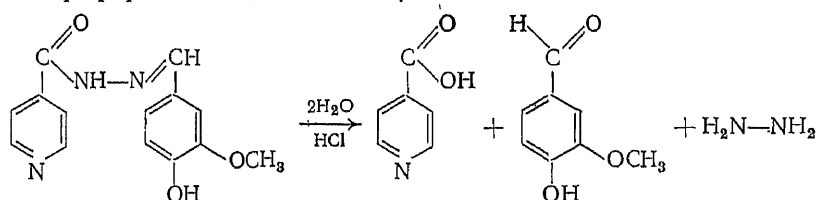
котиновой кислоты обнаруживают нитритометрическим методом (по ГФ X). Кроме того, устанавливают допустимые пределы примесей формальдегида (в метазиде), ванилина (во фтивазиде) и опиановой кислоты (в салюзиде).

Количественное содержание изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты) устанавливают йодометрическим методом, используя восстановительные свойства препарата. Окисление ведут йодом в слабощелочной среде.



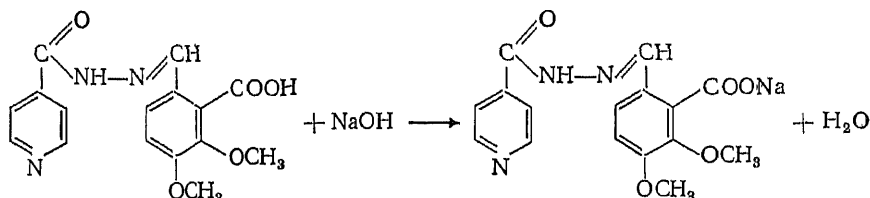
Определение метазида основано на окислении йодом гидразида изоникотиновой кислоты и формальдегида, выделяющихся при гидролизе препарата в щелочной среде. Химизм окисления формальдегида идентичен процессу, происходящему при его количественном определении (с. 108).

Фтивазид количественно определяют йодатометрическим методом после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Выделяющийся при гидролизе гидразин окисляют йодатом калия в присутствии хлороформа. Образующийся йод извлекают хлороформом. При последующем титровании йод превращается в бесцветный йодмоноклорид (слой хлороформа обесцвечивается).



По ГФ X для количественного определения фтивазиде рекомендован метод титрования в неводных растворителях (в смеси ледяной уксусной кислоты и безводного хлороформа). Это позволяет усилить основные свойства и оттитровать препарат 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Для количественного определения салюзиде используют его способность образовывать соли ввиду наличия в молекуле карбоксильной группы. Препарат может быть определен методом нейтрализации (индикатор метиловый красный):



Салюзид растворимый определяют по количеству связанного диэтиламина. Препарат разрушают действием едкой щелочи и образующийся диэтиламин отгоняют в приемник, содержащий известное количество титрованного 0,01 н. раствора соляной кислоты (аналогично определению диэтиламина никотиновой кислоты).

Хранение и применение

36.14. Хранят препараты, производные изоникотиновой кислоты, по списку Б в хорошо укупоренной таре. Изониазид во избежание разложения следует хранить в банках оранжевого стекла, а метазид и салюзид в сухом месте. Растворы салюзидра растворимого необходимо хранить в запаянных ампулах и защищенном от света месте. Ампулу во избежание образования осадка следует вскрывать только перед инъекцией.

Применяют препараты — производные изоникотиновой кислоты в качестве противотуберкулезных средств, как правило, внутрь (за исключением салюзидра растворимого). Препараты обладают высокой бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза.

Назначают для лечения всех форм туберкулеза у взрослых и детей, особенно в ранних и острых формах (изониазид по 0,3 г, а метазид, фтивазид и салюзид по 0,5 г 2—3 раза в день). Салюзид растворимый вводят подкожно, внутримышечно или в полость по 10 мл 5% или 10% раствора (до 2,0 г в сутки).

Высшие дозы: изониазида — разовая 0,6 г, суточная 0,9 г, метазид и фтивазид — разовая 1,0 г, суточная 2,0 г.

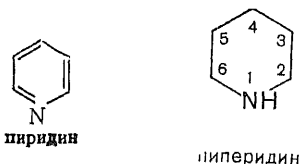
Текст-задание

- 36.1. Пиридин представляет собой ..., его формула: ... Он сходен с ... не только по ..., но и по ... свойствам. Используют пиридин и его ... как ... Получают его из ... В медицине применяют производные ... и ... кислот, их формулы: ... исходными продуктами синтеза ... кислот являются ..., содержащиеся в ..., их формулы: ... Никотиновую и изоникотиновую кислоты получают из ... по схемам: ...
- 36.2. Никотиновая кислота по ... действию представляет собой ..., она получена в ..., а действие ее установлено в ... В медицине применяют не только ... кислоту, но и ... Получают никотиновую кислоту в промышленности из ..., а также путем ... из алкалоидов ... по схеме: ... Никотинамид синтезируют из ... путем ... по схеме: ..., либо действием ... по схеме: ... Никотин можно получить из ... действием ... по схеме: ... Диэтиламид никотиновой кислоты синтезируют из ... по схеме: ...
- 36.3. Препараты — производные никотиновой кислоты: ... (...), ... (...), ... (...), ... (...) имеют общую формулу: ..., их рациональные названия ... По физическим свойствам три из них — ..., а одно — ... Растворимость в воде ..., в спирте ..., в эфире ... Физические свойства препаратов могут служить ... По химическим свойствам никотиновой кислоты ... вещество ввиду наличия в молекуле ... Производные никотиновой кислоты имеют ... свойства, так как ...
- 36.4. Подлинность препаратов устанавливают с помощью ... реакций. Кислота никотиновая и никотинамид при нагревании с ... карбонатами разлагаются по схеме: ..., образуется ..., который обнаруживают по ... При разложении препаратов едкими щелочами путем ... происходят процессы обратные ... Схемы этих реакций в случае никотинамида: ..., никодина: ..., диэтиламида никотиновой кислоты: ... Эти реакции используют для отличия ... от ... и для ... Никотиновая кислота ввиду ... образует ... с ионами ... Например, ионами меди осаждается ... по схеме: ...: в присутствии ... образуются ... Аналогичные реакции дает ...
- 36.5. Производные ... кислоты образуют с ... в ... среде в присутствии ... окрашенные в ... цвет продукты. Реакция основана на ... и происходит по схеме: ... Исчезновение окраски объясняется ... ГФ X рекомендует эту реакцию ... Для отличия никодина от ... ГФ X рекомендует ... реакцию с ... кислотой в присутствии ... Реакция основана на ... за счет наличия ... и происходит по схеме: ...
- 36.6. Количественное определение кислоты никотиновой основано на ... по схеме: ... (индикатор ...). Никотинамид и диэтиламид никотиновой кислоты определяют путем ... с помощью реакций: ... Выделяющиеся ... или ... связывают в приемнике ..., а ее избыток титруют ... Эти препараты можно определить путем ... с последующим разложением образовавшегося ..., т. е. по методу ... Никотинамид по ГФ X определяют методом ... в среде ... (титруют ..., индикатор ...). Никотин определяют ... методом после разрушения в ... среде до образования ... и ... Формальдегид окисляют ... по схеме: ..., затем с помощью ... определяют избыток ...

- 36.7. Хранят кислоту никотиновую и никотинамид в ... таре, предохраняющей от ... Никотин хранят при температуре ..., предохраняя от ..., так как он ... с образованием ... Диэтиламид никотиновой кислоты хранят в ... месте, в склянках из ... К списку ... относятся ... и ...
- 36.8. Применяют кислоту никотиновую и никотинамид как ... в качестве ... средств. Кислота никотиновая обладает также ... действием. Препараты назначают ... по ... при ... и по ... для профилактики и ... При приеме ... может наблюдаться ... Эти явления не наблюдаются при приеме ... Высшие дозы кислоты никотиновой ... Никотин применяют как ... средство, так как в его молекуле содержится ... последний обуславливает ... Назначают никотин при ... по ... Диэтиламид никотиновой кислоты в виде ... раствора под названием ... (...) применяют в качестве ... средства (подобно ...). Назначают при ... внутрь по ... или парентерально по ... Высшие дозы ... Препарат фенатин ... (...) структура которого: ..., является производным ... Он сочетает ... действие ... и ..., поэтому отличается ... Назначают как средство ... по ... Хранят по списку ...
- 36.9. Изоникотиновая кислота отличается от никотиновой только ..., однако в фармакологическом отношении она ... У гидразида и гидразонов производной изоникотиновой кислоты обнаружена ... активность. Общая схема получения этих соединений: ... Аналогичные производные никотиновой кислоты этой активностью ..., поэтому ... Синтез и исследование гидразидов и гидразонов проводились ... во ..., начиная с ... Было создано ... препаратов, из которых наиболее эффективны ...
- 36.10. Исходным продуктом синтеза препаратов является изоникотиновая кислота, которую получают из ... Изониазид получают путем ... по схеме: ... Метазид синтезируют из ... по схеме: ... Фтивазид получают из ... и ... по схеме: ..., а салюзид путем ... по схеме: ... Для получения салюзидов растворимого сочетают ... по схеме: ...
- 36.11. Препараты — производные гидразида и гидразонов ... кислоты: ... (...), ... (...), ... (...), ... (...) имеют рациональные названия ... По физическим свойствам — это ... порошки ... цвета. Фтивазид отличается ... окраской и ... запахом, а салюзид ... В воде растворимы ..., в спирте ..., в эфире и хлороформе ... По химическим свойствам метазад и фтивазид ввиду ... обладают ... свойствами, поэтому растворимы в ... Фтивазид и салюзид растворимы также в растворах ..., так как имеют в молекулах ... Растворы салюзидов растворимого имеют ... реакцию. Препараты салюзидов образуют ... соединения с солями ... Все препараты этой группы проявляют ... свойства, присущие ...
- 36.12. Для испытания подлинности ГФ X рекомендует общую реакцию с ..., химизм которой: ... Препараты ... ввиду наличия в молекуле ... азота образуют ... с ... реактивами. Идентифицировать изониазид и метазад можно по ... свойствам, обусловленным ... Так, изониазид при взаимодействии с ... нитрата серебра образует ... по схеме: ...; он дает также характерные ... реакции с ... Метазид при кипячении ... растворов выделяет ..., который обнаруживают ... реакцией с ... в присутствии ... Аналогичную реакцию ... дает ..., поэтому ... Фтивазид ввиду наличия ... свойств отличают по ... и по изменению ... при последовательном добавлении ... Схема этого испытания: ... При нагревании раствора фтивазида в ... происходит ... с образованием ... по схеме: ... Ванилин обнаруживают по ... или по ... Салюзид, содержащий в молекуле ..., образует с ... осадки, окрашенные в ... Ввиду наличия ... свойств салюзид дает ...; при действии ... препарат окрашивается в ... и выделяется ... Салюзид растворимый дает реакции аналогичные ..., но в отличие от салюзидов под действием ... разлагается, выделяя ... Эта реакция лежит в основе ...
- 36.13. Доброкачественность препаратов устанавливают по ..., например, ... Количественное содержание изониазида устанавливают ... методом, используя ... свойства с помощью реакции: ... Аналогичные свойства, основанные на ..., лежат в основе определения метазида (подобно ... по схеме: ...). Фтивазид определяют ... методом после ... Выделившийся ... окисляют с помощью реакции: ..., до извлечения ... и превращения в ... По ГФ X фтивазид определяют ... методом (растворитель ..., титрант ... индикатор ...). Для определения салюзидов используют его способность образовывать ... ввиду наличия ..., по реакции: ... (индикатор ...). Салюзид растворимый определяют по количеству ... после ... (аналогично ...).
- 36.14. Хранят препараты по списку ... в ... таре. Изониазид следует хранить в ..., а метазад и салюзид в ... Растворы салюзидов растворимого хранят в ... и вскрывают только ... во избежание ... Применяют препараты производные ... в качестве ... средств, так как они обладают ... Назначают внутрь (за исключением ...) для лечения ..., особенно ... Изониазид назначают по ..., метазад, фтивазид и салюзид по ..., салюзид растворимый до ... в виде ... Высшие дозы изониазида ..., метазида и фтивазида ...

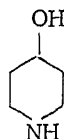
Глава 37. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

37.1. Пиперидин представляет собой полностью гидрированный пиридин.

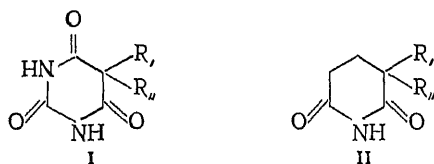


Пиперидин явился структурной основой целого ряда созданных за последние годы лекарственных препаратов. Среди них препараты, обладающие анальгезирующей активностью (промедол), снотворные (ноксирон), аналептические (бемегрид), ганглиоблокирующие (напофин, пирилен, диколин, димеколин) средства, а также средства для лечения паркинсонизма (циклодол, ридинол) и др. Многие из них включены в ГФ X.

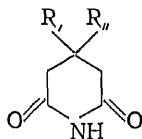
Фармакологическая активность указанных препаратов находится в прямой зависимости от химической структуры. Анальгезирующие средства являются сложными эфирами или другими производными пиперидола (4-оксипиперидина) с общей формулой:



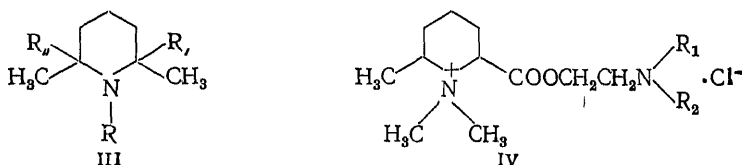
Снотворные средства сходны по химическому строению с барбитуратами I, но представляют собой производные 2,6-дикетопиперидина II:



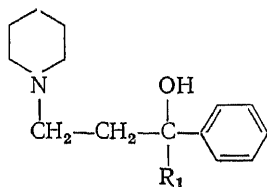
Близки по структуре и к анальгезирующим, и к снотворным средствам аналептические средства, которые также являются производными 2,6-дикетопиперидина, однако радикалы у них расположены в положении 4:



Большую группу составляют ганглиоблокирующие средства. К их числу относятся соли метилированных производных пиперидина III (напофин, пирилен) и соли четвертичных аммониевых оснований сложных эфиров пипекониновой (α -пиперидинкарбоновой) кислоты IV (ди-юлин, димеколин):

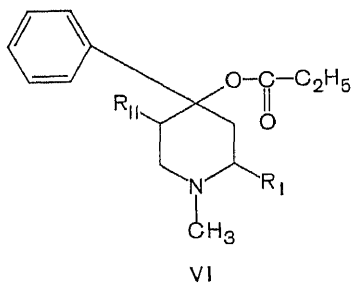
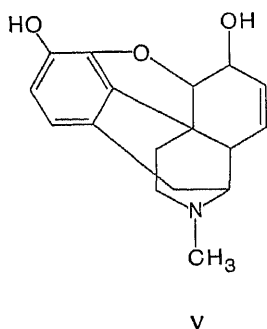


Средства для лечения паркинсонизма имеют общую формулу:

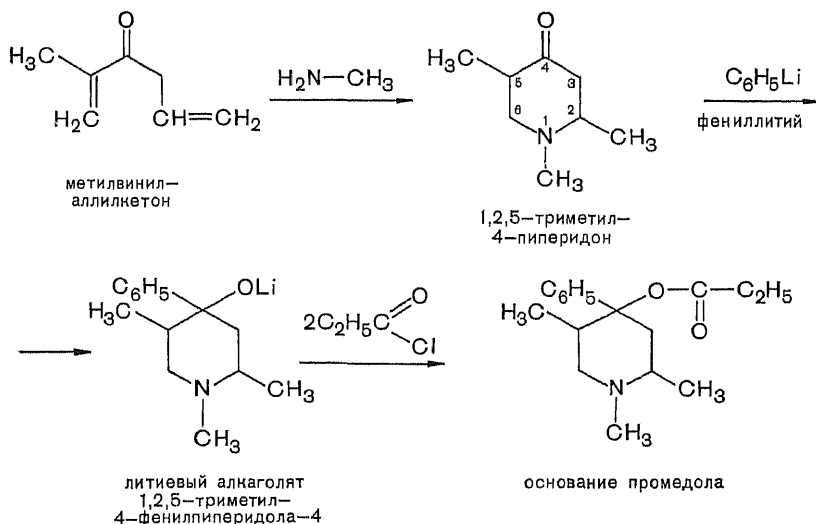


Из перечисленных групп лекарственных веществ будут рассмотрены способы получения, испытаний и применения только препаратов—производных пиперидола.

37.2. Идея создания препаратов этой группы родилась в результате исследования химического строения фенантренизохинолиновой структуры морфина и других алкалоидов, содержащихся в опиоиде. Общая формула анальгезирующих средств производных пиперидола VI может быть рассмотрена как синтетический аналог фенил-N-метилпиперидиновой части молекулы морфина. Это особенно наглядно, если несколько видоизменить написание формулы морфина V:

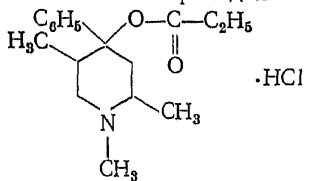


Синтез аналогов морфина в ряду производных пиперидола был осуществлен И. Н. Назаровым с сотрудниками. Наиболее эффективным препаратом из этой группы оказался промедол, который получают из метилвинилаллилкетона по схеме:



Фармакопейный препарат представляет собой гидрохлорид (табл. 77).

Свойства промедола

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Промедолум — промедол</p>  <p>1,2,5-Триметил-4-пропионил-окси-4-фенилпиперидина гидрохлорид (ГФ X, ст. 554)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым запахом</p>	<p>Легко растворим в воде и хлороформе, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле</p>

37.3. По физическим свойствам и способам испытаний промедол сходен с другими гидрохлоридами органических оснований. Растворы его дают положительную реакцию на ион хлора, образуют желтый осадок пикрата при действии пикриновой кислотой. Помимо этих испытаний, ГФ X рекомендует для установления подлинности цветную реакцию с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте. При осторожном добавлении этого реактива к раствору препарата в хлороформе на границе слоев жидкостей появляется кольцо красного цвета.

Количественное определение (по ГФ X) выполняют методом неводного титрования подобно другим гидрохлоридам органических оснований (см., например, дибазол, с. 262). Определить содержание промедола в препарате можно также обратным аргентометрическим методом (с. 137).

37.4. Хранят препарат по списку А в хорошо укупоренной таре.

Применяют в качестве анальгезирующего (наркотического) средства как заменитель морфина. Назначают при травмах и других болевых ощущениях, до и после операций, для обезболивания родов внутрь по 0,025—0,05 г или подкожно по 1 мл 1—2% раствора. Хорошо переносим, но при длительном применении возможно привыкание (подобно морфинизму), поэтому отнесен к списку А. Высшие дозы: внутрь — разовая 0,05 г, суточная 0,2 г, подкожно — разовая 0,04 г, суточная 0,16 г.

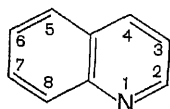
Текст-задание

- 37.1. Пиперидин представляет ..., его формула: ... Он является ... основой препаратов, обладающих ... активностью. Анальгезирующие средства являются производными ..., формула которого: ... Спотворные сходны по строению с ... (общие формулы: ...). Апалептические средства являются производными ..., общая формула: ... Гапгблбкнрующне средства представляют соли .. производных и соли ... сложных эфнров .. с общнми формулами ... Средства для лечения паркинсоннзма имеют общую формулу: ...
- 37.2. Препараты — производные пиперидола были созданы в результате Их общая формула: ... имеет сходство с формулой: ... Промедол синтезируют из ... по схеме: ... Препарат промедол (...) представляет ...; его формула ..., рациональное название ...
- 37.3. По ... свойствам и способам ... промедол сходен с ... Растворы его дают реакцию на ион ... и образуют ... при действии ... кислотой. Подлинность подтверждают также ... реакцией с ..., в результате ... образуется ... Количественно по ГФ X определяют методом ... (подобно ...) в среде ..., титруют ..., индикатор ... Можно также определить ... методом, на основе реакций: ...

37.4. Хранят промедол по списку ... в . таре. Применяют в качестве ... средства как заместитель ... Назначают при ... внутрь по ... или подкожно по ... Переносится препарат ... При длительном применении возможно ., поэтому отнесен к ... Высшие дозы ...

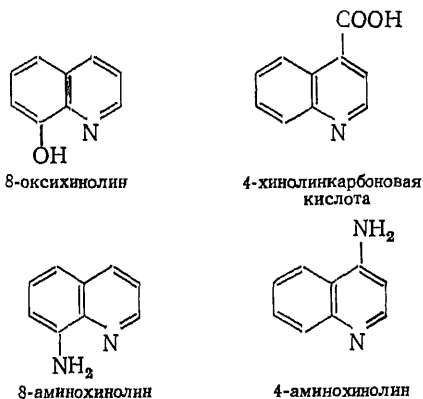
Глава 38. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

38.1. Хинолин представляет собой конденсированную систему, образующую ароматическим бензольным ядром и гетероциклическим пиридиновым циклом.



Хинолин обладает антисептическим, бактерицидным и жаропонижающим действием, но ввиду очень высокой токсичности (нервный яд) в медицине не применяется. Впервые хинолин выделен в 1834 г. из каменноугольной смолы, а несколько позже А. М. Бутлеровым и А. Н. Вышнеградским было доказано наличие хинолина в молекуле хинина. Это обстоятельство послужило толчком для исследований в области создания противомаларийных средств в ряду производных хинолина.

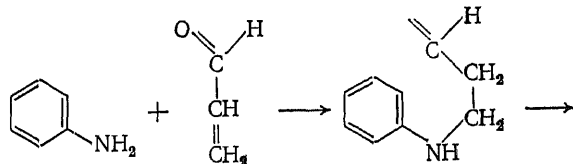
Применяемые в медицинской практике препараты — производные хинолина по химической структуре могут быть классифицированы на четыре группы: производные 8-оксихинолина, производные 4-хинолинкарбоновой (цинхониновой) кислоты, производные 8-аминохинолина и 4-аминохинолина:

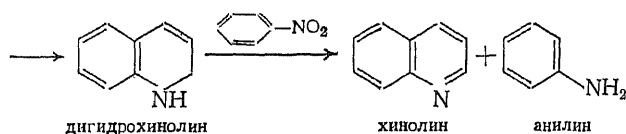


ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

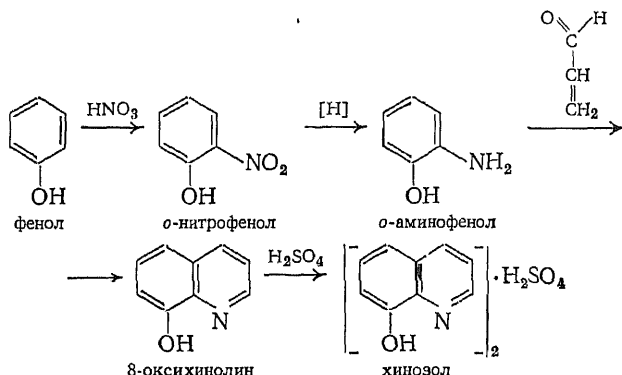
38.2. К этой группе относятся два фармакопейных препарата — хипозол и хиниофон.

Общим способом синтеза хинолина и его производных, в том числе хипозола и хиниофона, является так называемый метод Скраупа. Его сущность заключается во взаимодействии ароматического амина (производного анилина) с акролеином или с глицерином и концентрированной серной кислотой. Процесс происходит в присутствии нитробензола. Общая схема синтеза хинолина по методу Скраупа:

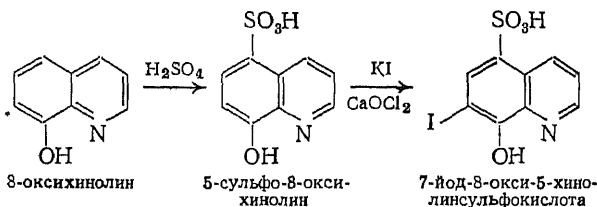




Для синтеза хинозола в качестве исходного продукта берут фенол, из которого последовательно получают вначале *o*-нитрофенол, затем *o*-аминофенол. Последний по методу Скраупа сочетают с акролеином. Образующийся 8-оксихинолин, связываясь с разведенной серной кислотой, дает хинозол:



Исходным продуктом синтеза хинофона служит 8-оксихинолин, который сульфатируют (серной кислотой при нагревании), а затем йодируют смесью йодида калия и хлорной извести:



Образующуюся 7-йод-8-окси-5-хинолинсульфонокислоту смешивают в соотношении 3 : 1 с гидрокарбонатом натрия.

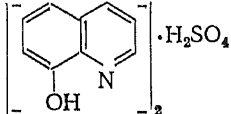
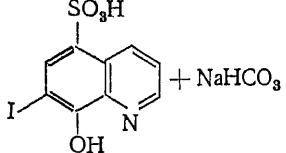
38.3. Препараты — производные 8-оксихинолина характеризуются наличием желтого или лимонно-желтого окрашивания; хинозол имеет своеобразный запах. Они растворимы в воде и практически нерастворимы в эфире и хлороформе (табл. 78).

Для испытания на подлинность хинозола и хинофона ГФ X рекомендует общую реакцию, основанную на наличии фенольных гидроксильных групп в молекулах препаратов. При действии раствором хлорида окисного железа растворы препаратов приобретают зеленое или синеваато-зеленое окрашивание.

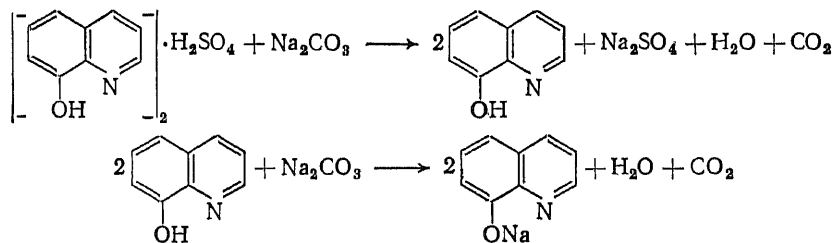
Наличие сульфат-иона в хинозоле открывают с помощью раствора хлорида бария (с. 57). Добавление того же реактива к раствору хинофона приводит к образованию осадка карбоната бария (окрашенного в желтый цвет ввиду одновременного осаждения 8-окси-7-йод-5-хинолинсульфонокислоты).

Для обнаружения 8-оксихинолина в молекуле хинозола на раствор препарата действуют раствором карбоната натрия. Выделяется осадок

Свойства препаратов — производных 8-оксихинолина

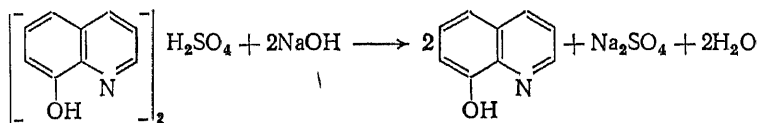
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Chinosolum — хинозол</p>  <p>8-Оксихинолина сульфат (ГФ X, ст. 154)</p>	<p>Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, своеобразного запаха. Температура плавления 175—178 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Chiniofonum — хиниофон</p>  <p>Смесь 7-йод-8-окси-5-хинолинсульфонокислоты (3 части) с гидрокарбонатом натрия (1 часть) (ГФ X, ст. 151)</p>	<p>Желтый порошок без запаха</p>	<p>Растворим в воде с выделением углекислого газа. Практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>

8-оксихинолина, который растворим в избытке карбоната натрия, так как образуется 8-оксихинолинат натрия.



Наличие связанного с углеродом йода в молекуле хиниофона устанавливают путем нагревания препарата с разведенной азотной кислотой. Выделяются фиолетовые пары йода.

38.4. Водные растворы хинозола имеют кислую реакцию (рН 5% раствора 2,4—3,4) ввиду наличия в молекуле связанной серной кислоты. Это позволяет выполнять количественное определение путем нейтрализации связанной серной кислоты 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин). Титрование ведут в присутствии хлороформа, который добавляют для растворения выделяющегося основания хинозола (8-оксихинолина).



При количественном определении хиниофона устанавливают раздельно содержание в препарате йода и гидрокарбоната натрия.

Определение связанного с углеродом йода выполняют путем нагревания препарата с цинковой пылью в среде уксусной кислоты. Образовавшиеся ионы йода титруют 0,1 н. раствором нитрата серебра (ин-

дикатор эозинат натрия). Препарат должен содержать 24,5—27,0% йода.

Содержание гидрокарбоната натрия определяют весовым методом после перевода в сульфат натрия путем предварительного разрушения препарата концентрированной серной кислотой при нагревании и прокаливании. Гидрокарбоната натрия должно содержаться в препарате 24—26%.

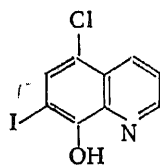
38.5. Хранят хинозол в хорошо укупоренной таре. Хиниофон относят к списку Б и хранят в банках оранжевого стекла с притертой пробкой, в сухом, защищенном от света месте. Несоблюдение условий хранения ведет к разложению хиниофона. Особенно нестойк он в растворах. Поэтому для инъекций препарат растворяют в свежeproкипяченной воде, охлажденной до 80 °С.

38.6. Применяют хинозол в качестве малотоксичного антисептического средства (как и другие производные фенола) в виде 0,1—0,5% раствора для дезинфекции рук, промывания ран, язв, спринцеваний, а также в виде 5—10% мазей и 1—2% присыпок как местное кровоостанавливающее средство. Для обработки хирургических инструментов непригоден, так как взаимодействует с металлами. Входит в состав противозачаточных средств (контрацептин Т и хиноцептин).

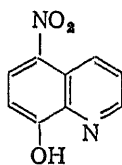
Хиниофон применяют как химиотерапевтическое средство для лечения протозойных заболеваний (амебной дизентерии, язвенных колитов). Назначают внутрь по 0,5 г 3 раза в день в течение 8—10 дней. Высшие дозы: разовая 1,0 г, суточная 3,0 г.

Наружно хиниофон применяют как антисептическое средство для тех же целей, что и хинозол, в виде 0,5—3,0% раствора, 5—10% мазей, 10% присыпок, а также в виде клизм (1—2% раствор) при колитах.

К этой группе препаратов следует отнести также энтеросептол (Enteroseptol) — 5-хлор-7-йод-8-оксихинолин и 5-НОК (5-NOK), или нитроксолин (Nitroxolinum), представляющий 5-нитро-8-оксихинолин:



энтеросептол

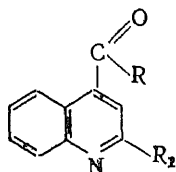


нитроксолин

Энтеросептол оказывает антибактериальное (местнодействующее в кишечнике) и антипротозойное действие. Его применяют при различных формах дизентерии и колитов внутрь по 0,25—0,5 г 3 раза в день. Курс лечения 10—12 дней. Нитроксолин в отличие от энтеросептола быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выводится через почки. Его применяют при инфекциях почек и мочевых путей. Назначают внутрь по 0,1 г 4 раза в день в течение 2—3 нед.

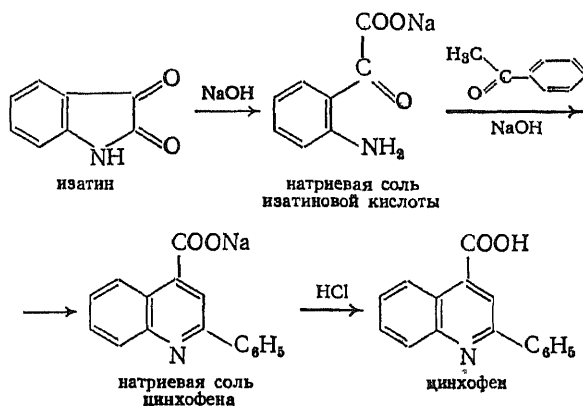
ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

38.7. Общая формула этой группы препаратов:



Производные 4-хинолинкарбоновой кислоты могут быть синтезированы по методу Скраупа. Однако в последние годы разработаны более экономичные способы синтеза с использованием в качестве исходного продукта изатина (лактама изатиновой кислоты).

Синтез цинхофена осуществляют действием щелочи на изатин. Лактамная связь при этом разрывается и образуется натриевая соль изатиновой кислоты. В результате ее конденсации с ацетофеноном (в щелочной среде) образуется натриевая соль цинхофена, которую нейтрализуют и получают цинхофен:



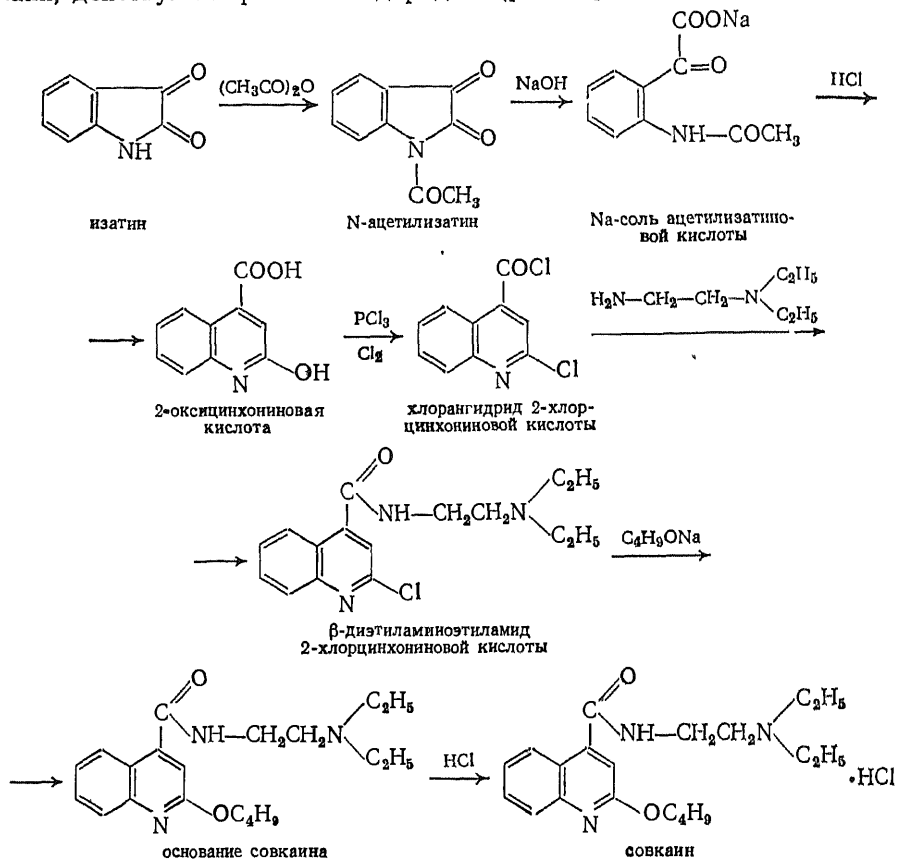
Для синтеза совкаина на изатин действуют уксусным ангидридом до образования N-ацетилизатина, который при взаимодействии со щелочью образует натриевую соль ацетилизатиновой кислоты. Последняя конденсируется в 2-оксицинхониновую кислоту. Из хлорангидрида 2-хлорцинхониновой кислоты получают β-диэтиламиноэтиламид 2-хлорцинхониновой кислоты, а затем основание совкаина (β-диэтиламино-

Таблица 79

Свойства препаратов — производных 4-хинолинкарбоновой кислоты

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Cinchophenim — цинхофен <chem>OC(=O)C1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2)C=C1</chem>	Желтоватый кристаллический порошок горького вкуса. Температура плавления 211—216 °С	Нерастворим в воде, мало растворим в спирте и разведенных кислотах, легко растворим в растворах едких и углекислых щелочей
2-Фенилцинхониновая кислота (ГФ X, ст. 103) Sovcaïnim — совкаин <chem>CCN(CC)CCNC(=O)C1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2)C=C1OCCOCC</chem>	Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 95—97 °С	Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, ацетоне и хлороформе, практически нерастворим в эфире
β-Диэтиламиноэтиламида-2-бутоксцинхониновой кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст. 627)		

этиламид 2-бутоксидинхоиноновой кислоты), которое переводят в совкаин, действуя хлористым водородом (раствор в безводном спирте).

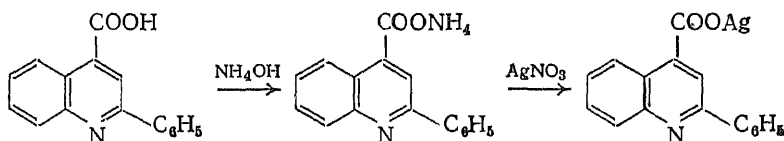


По химической структуре совкаин сходен с другими местноанестезирующими средствами (новокаином, дикаином) наличием диалкиламиноэтильной группировки, которая обуславливает фармакологическое действие.

38.8. По внешнему виду (окраске) и по температуре плавления препараты отличаются друг от друга (табл. 79).

Растворимость в воде, растворах кислот и щелочей обусловлена химическими свойствами препаратов. Цинхофен практически нерастворим в воде. Он обладает амфотерными свойствами. Щелочные свойства ему придает наличие третичного атома азота (поэтому он растворим в минеральных кислотах), а кислые свойства обусловлены наличием карбоксильной группы (поэтому он растворим в растворах едких и углекислых щелочей, а также образует соли). Совкаин, как и многие другие гидрохлориды органических оснований, очень легко растворим в воде, легко — в спирте и некоторых других растворителях (исключая эфир).

38.9. Подлинность цинхофена можно установить по способности препарата образовывать нерастворимые соли с ионами тяжелых металлов. Поскольку препарат нерастворим в воде, его предварительно превращают в аммонийную соль фенилцинхоиноновой кислоты путем выпаривания смеси с раствором аммиака. При последующем действии растворами солей тяжелых металлов образуются осадки серебряной соли (белого цвета), свинцовой (желтого), медной (зеленого). Например, химизм образования серебряной соли заключается в следующем:



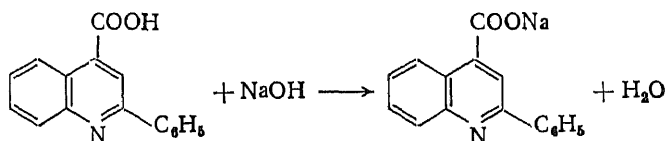
Подобно другим органическим основаниям для испытания подлинности цинхофена и совкаина можно использовать реакции с алкалоидными реактивами. При обработке цинхофена концентрированной серной кислотой появляется лимонно-желтое окрашивание. Если затем разбавить раствор водой и добавить реактив Майера (раствор дихлорида ртути и йодида калия), то образуется желтый осадок. Йодид калия, кремневольфрамовая кислота, перхлорат калия осаждают из растворов совкаина осадки белого цвета.

Для испытания подлинности совкаина ГФ X рекомендует также общий способ испытания гидрохлоридов органических оснований. Он заключается в том, что раствор препарата при действии раствором едкого натра выделяет осадок основания. Последнее после высушивания имеет стабильную температуру плавления (62—66 °С). Фильтрат после отделения основания дает положительную реакцию на ион хлора.

Для отличия совкаина от анестезина и новокаина выполняют реакцию с 0,1 н. раствором перманганата калия. Розовая окраска исчезает постепенно в течение 1—2 мин.

38.10. Количественное определение цинхофена и совкаина выполняют методом нейтрализации.

Цинхофен в воде нерастворим, но в спиртовых растворах проявляет кислые свойства (обусловленные наличием карбоксильной группы). Его титруют раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин):



Совкаин (цинхокаина гидрохлорид) можно количественно определить методом нейтрализации, титруя водным раствором щелочи в присутствии эфира (для извлечения основания). По ГФ X совкаин определяют титрованием в неводной среде (уксусный ангидрид) 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

38.11. Цинхофен хранят по списку Б в картонных коробках, бумажных пакетах или стеклянных банках.

Совкаин относится к списку А. Хранят совкаин в хорошо укуренных банках оранжевого стекла, так как он является гигроскопичным веществом. Растворы хранят в запаянных ампулах.

Цинхофен применяют для лечения подагры, учитывая его способность переводить мочевую кислоту из тканей в кровь, усиливать выведение ее почками, а также повышать секрецию желчи и желудочного сока. Назначают по 0,25—0,5 г 3—4 раза в день. Необходимо запивать препарат большим количеством щелочной воды. Это способствует удерживанию уратов в моче и уменьшению раздражающего действия препарата на желудок. Высшие дозы: разовая 0,5 г, суточная 2,0 г.

Совкаин применяют как местноанестезирующее средство, главным образом для спинномозговой анестезии в виде 0,5—1% раствора. Он в 15—20 раз более активен, чем новокаин, но во столько же раз токсичнее его, поэтому совкаин хранят как ядовитое вещество. Высшая разовая доза для однократного введения в спинномозговой канал 0,01 г.

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ 8- И 4-АМИНОХИНОЛИНА

38.12. В создании новых лекарственных веществ производных хинолина большая роль принадлежит ВНИХФИ. Перед коллективом этого института была поставлена задача создания эффективных синтетических противомаларийных средств. В результате исследований (1929), проведенных под руководством проф. М. В. Рубцова и О. Ю. Магидсона, синтезированы многочисленные производные хинолина, акридина, пириимидина, обладающие противомаларийным действием. Особенно широкие исследования проведены в ряду производных хинолина. Это вызвано тем, что хинолин является составной частью структуры алкалоида хинина, обладающего противомаларийной активностью (с. 360).

В результате синтеза и исследования физиологического действия нескольких тысяч производных хинолина были разработаны теоретические обоснования, суть которых заключается в следующем:

1. Активный противомаларийный препарат должен состоять из хинолинового ядра, содержащего метоксильную группу в положении 6 или атом хлора в положении 7.

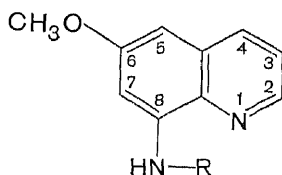
2. К хинолиновому ядру должна быть присоединена через имино-группу боковая цепь (в положении 8 или 4).

3. Боковая цепь должна иметь вытянутую (но не разветвленную) форму, а в конце цепи аминогруппу, атомы водорода в которой могут быть замещены не менее, чем этильными радикалами. В α-положении по отношению к аминогруппе может быть расположен метильный радикал.

Исходя из этих теоретических концепций созданы активные отечественные противомаларийные препараты производные 8- и 4-аминохинолина.

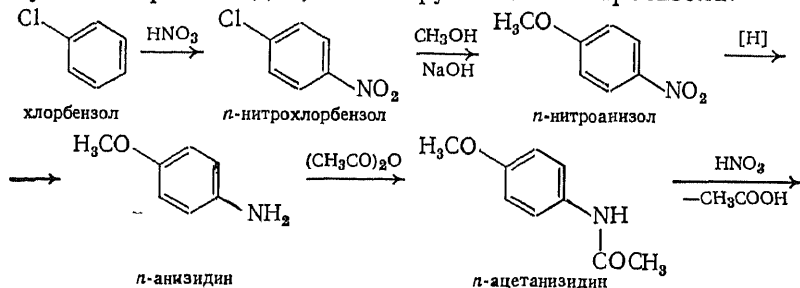
ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АМИНОХИНОЛИНА

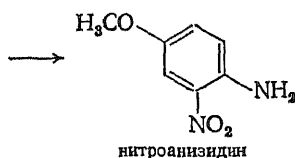
38.13. Из препаратов — производных 8-аминохинолина плазмоцид и хиноцид включены в ГФ X. Основания препаратов этой группы имеют структуру 6-метокси-8-аминохинолина с радикалом в аминогруппе. Их общая формула:



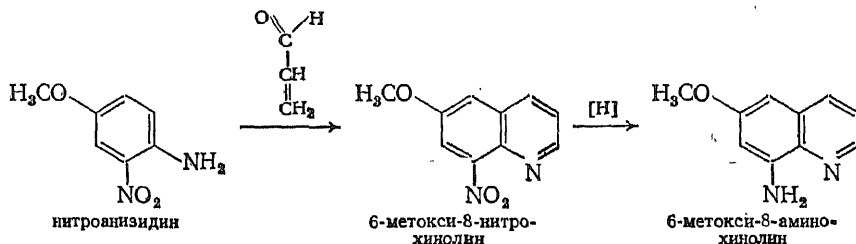
Радикал представляет собой алкильную цепочку из трех—четырёх метильных и одной аминогруппы.

Для синтеза препаратов — производных 8-аминохинолина вначале получают 6-метокси-8-аминохинолин. Исходным продуктом для этой цели служит нитроанизидин, синтезируемый из хлорбензола:



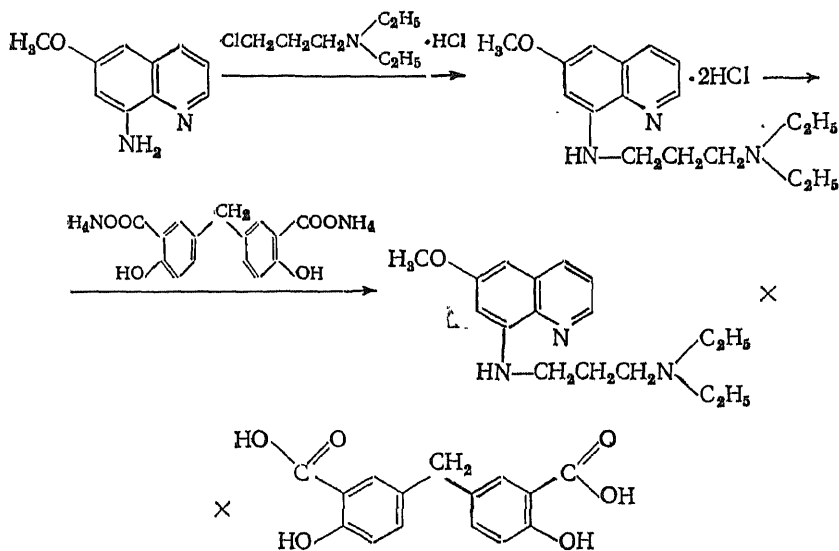


Далее применяют метод Скраупа для замыкания хинолинового цикла и восстанавливают нитрогруппу до аминогруппы:

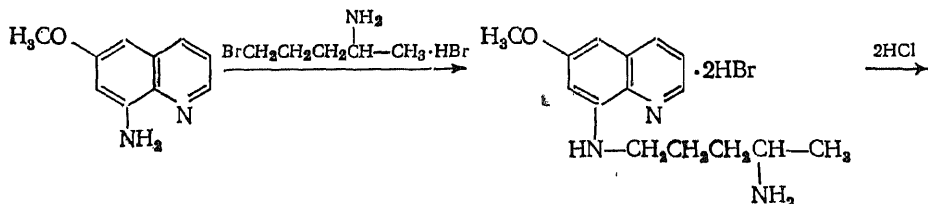


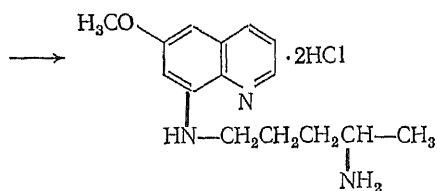
Полученный 6-метокси-8-аминохинолин является исходным продуктом для синтеза плазмоцида, хиноцида и других препаратов этой группы.

Для синтеза плазмоцида 6-метокси-8-аминохинолин сочетают с гидрохлоридом диэтиламинопропилхлорида. Затем на полученный дигидрохлорид основания плазмоцида действуют метилен-бис-салицилатом аммония:



Синтез хиноцида отличается лишь тем, что на 6-метокси-8-аминохинолин действуют гидробромидом 2-аминопентилбромидом. Затем гидрохлорид основания хиноцида превращают в дигидрохлорид с помощью спиртового раствора хлористого водорода:





38.14. Физические свойства плазмоцида и хиноцида очень сходны. Оба представляют собой порошки желто-оранжевого цвета, горького вкуса, мало растворимые в спирте, практически нерастворимые в других органических растворителях. Различить препараты можно по растворимости в воде (табл. 80). Это связано с тем, что хиноцид представляет собой дигидрохлорид органического основания, а плазмоцид содержит в молекуле остаток нерастворимой в воде метилбен-бис-салициловой кислоты.

Таблица 80

Свойства препаратов — производных 8-аминохинолина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Plasmocidum — плазмоцид</p> <p>6-Метокси-8-(3'-диэтиламинопропиламино)-хинолина ди-(метилбенбиссалицилат)</p> <p>(ГФ X, ст. 540)</p>	<p>Порошок желто-оранжевого цвета, слабо горького вкуса</p>	<p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в других органических растворителях</p>
<p>Chinosidum — хиноцид</p> <p>6-Метокси-8-(4'-аминопентил)-аминохинолина дигидрохлорид</p> <p>(ГФ X, ст. 152)</p>	<p>Кристаллический порошок оранжево-желтого цвета, горького вкуса. Температура плавления 225—228 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и ацетоне</p>

38.15. Испытания плазмоцида и хиноцида по ГФ X основаны на обнаружении и определении оснований препаратов и связанных с ними кислот.

Если на плазмоцид подействовать раствором едкого натра, то выделяется основание препарата. Его извлекают эфиром и к щелочному раствору прибавляют разведенной соляной кислоты. Выпадает осадок метилбен-бис-салициловой кислоты (происходит процесс, обратный последней стадии синтеза плазмоцида).

Аналогичным путем можно выделить основание хиноцида. В водном растворе препарата обнаруживают ион хлора. При действии на раствор препарата раствором бихромата калия выпадает осадок про-

дукта окисления хиноцида, окрашенного в светло-коричневый цвет, окраска быстро темнеет на свету.

При испытании доброкачественности плазмоцида устанавливают отсутствие примеси растворимых солей органических кислот (в водном извлечении) и пределы допустимых примесей органических оснований (в эфирном извлечении).

Количественное определение плазмоцида (как и испытание на подлинность) основано на выделении и извлечении эфиром основания плазмоцида. Затем эфирное извлечение титруют 0,1 н. раствором соляной кислоты (индикатор метиловый фиолетовый), т. е. получают гидрхлорид основания плазмоцида. Препарат должен содержать 28—33,3% основания плазмоцида.

Хиноцид количественно определяют аргентометрическим методом по иону хлора (индикатор вариаминовый синий). Титрование можно проводить также потенциометрическим методом.

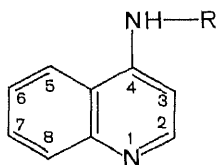
38.16. Хранят препараты в хорошо укуренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте, так как под действием света и кислорода воздуха они постепенно окисляются. Плазмоцид относится к ядовитым веществам и хранится по списку А, а хиноцид — по списку Б. При изменении внешнего вида применение препаратов не допускается.

Применяют плазмоцид и хиноцид в качестве противомаларийных средств. Оба препарата обладают гамонтоцидным действием (т. е. поражают половые формы всех видов малярийных плазмодиев). Хиноцид действует также на тканевые формы плазмодиев и обладает способностью предупреждать отдаленные и ближние рецидивы малярии. Лечение осуществляют курсами до 0,03 г в день (0,3 г на курс лечения — 10 дней). Высшие дозы (разовая и суточная) хиноцида составляют 0,03 г. Высшие дозы плазмоцида: разовая 0,03 г, суточная 0,06 г. Очень опасна передозировка плазмоцида, она может вызвать сильные невралгические боли и даже атрофию зрительного нерва. Вот почему плазмоцид отнесен к списку А.

По химическому строению и фармакологическому действию хиноциду очень близок препарат примачин (Primachinum).

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА

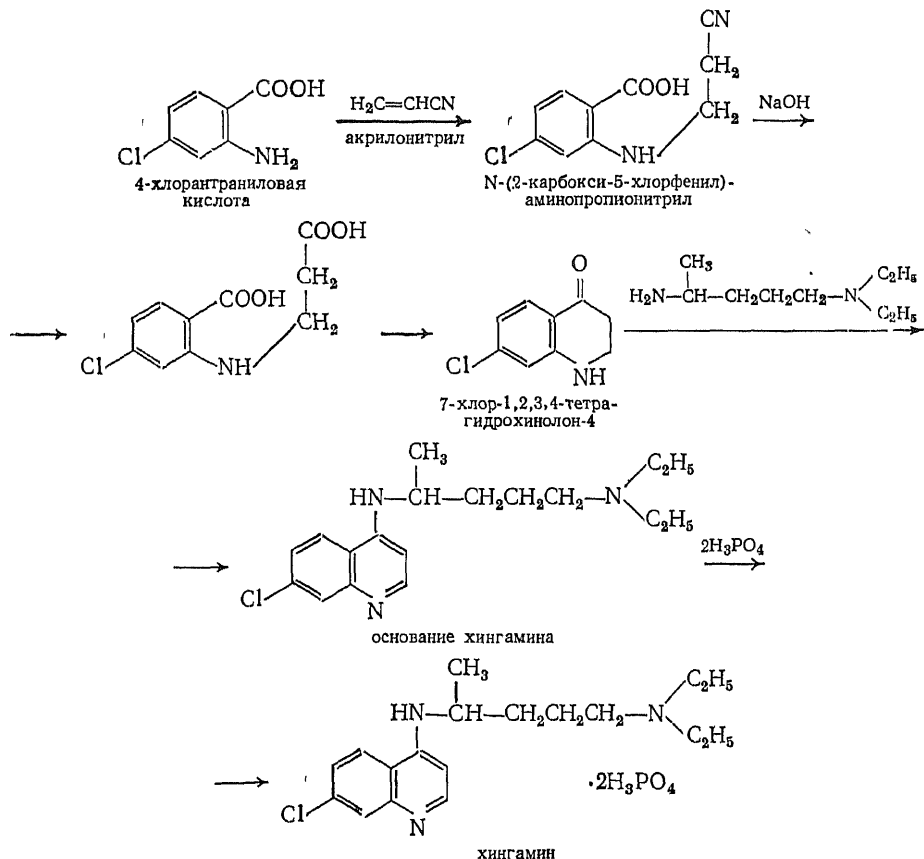
38.17. В медицинской практике применяют целый ряд лекарственных веществ, производных 4-аминохинолина. В ГФ X включены хингамин и трихомонацид. В основе химической структуры производных этого ряда лежит молекула 4-аминохинолина:



Помимо радикала, замещающего атом водорода в аминогруппе, препараты могут иметь также заместитель в положении 2 (трихомонацид), а также метоксильную группу в положении 6 и атом хлора в положении 7.

Общий принцип синтеза производных 4-аминохинолина сходен с рассмотренным выше синтезом соединений 8-аминохинолина. Он заключается в предварительном получении ядра хинолина, содержащего метоксигруппу или атом хлора. Затем к этому ядру присоединяют радикал диэтиламиноалкиламина и превращают основание препарата в соль.

Рассмотрим в качестве примера общую схему синтеза хингамина:

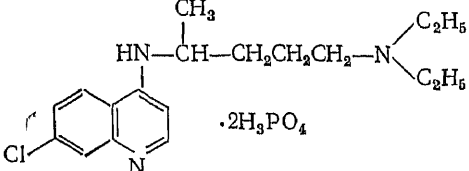
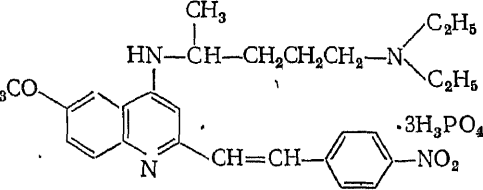


38.18. По физическим свойствам хингамин и трихомонацид отличаются друг от друга. Трихомонацид — желтого цвета, а хингамин — белого цвета вещество. Отличить препараты можно также по температуре плавления (табл. 81). Являясь фосфатами органических оснований, препараты хорошо растворимы в воде и очень мало или практически нерастворимы в органических растворителях. Водные растворы имеют кислую реакцию.

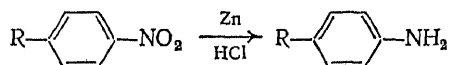
При испытании подлинности ГФ X рекомендует обнаруживать наличие фосфат-ионов в препаратах. Для этой цели можно использовать реакцию с молибдатом аммония (с. 138). В ГФ X предусмотрено также использование спектрофотометрии в УФ-области для идентификации препаратов. Для хингамина (0,001% раствор препарата в 0,01 н. растворе соляной кислоты) устанавливают наличие трех максимумов поглощения (257, 329 и 343 нм), а для трихомонацида (0,001% водный раствор) определяют величину удельного показателя поглощения при длине волны 357 нм.

Для испытания подлинности препаратов могут быть использованы реакции осаждения их оснований при действии щелочами. ГФ X рекомендует для последующего обнаружения основания хингамина реакцию образования пикрата, который имеет желтую окраску и стабильную температуру плавления (204,5—207 °С). Основание трихомонацида обнаруживают реакцией с раствором йодида калия, появляется светло-желтый осадок (основание совкаина в этих условиях образует белый осадок).

Свойства препаратов — производных 4-аминохинолина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Chingaminum — хингамин</p>  <p>4-(1'-Метил-4'-диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат (ГФ X, ст. 143)</p>	<p>Белый или белый с легким кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 214,5—218 °С (с разложением)</p>	<p>Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, хлороформе, эфире и бензоле</p>
<p>Trichomonacidum — трихомонацид</p>  <p>2-(4'-Нитростирил)-4-(1'-метил-4'-диэтиламинобутиламино)-6-метоксихинолина трифосфат (ГФ X, ст. 697)</p>	<p>Желтый или буровато-желтый аморфный порошок. Температура плавления 158—160 °С</p>	<p>Растворим в воде, практически нерастворим в спирте и эфире</p>

Наличие нитрогруппы в молекуле трихомонацида можно установить (по ГФ X) путем ее восстановления до аминогруппы (цинковой пылью в кислой среде):



Полученное аминопроизводное затем подвергают диазотированию и азосочетанию с β-нафтолом (подобно сульфаниламидам, с. 201). Образующийся азокраситель имеет ярко-розовую окраску.

38.19. Количественное (подобно другим солям органических оснований) определение хингамина и трихомонацида проводят методом нейтрализации, так как их растворы имеют кислую реакцию. ГФ X рекомендует для количественной оценки обоих препаратов метод неводного титрования. Титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Хранят препараты по списку Б в хорошо закупоренной таре оранжевого стекла, в защищенном от света месте. Следует учитывать, что трихомонацид — гигроскопичное вещество, а хингамин под действием света постепенно изменяется.

Применяют хингамин в качестве противомаларийного средства для лечения и профилактики всех видов малярии, так как он оказывает действие как на бесполое, так и на половые формы малярийных плазмодиев. Лечение осуществляют курсами. Высшие дозы: разовая 0,5 г, суточная 1,0 г.

Трихомонацид в отличие от хингамина не обладает противомаларийным действием, но является высокоактивным средством в отношении трихомонад. Назначают его местно и внутрь до 0,3 г в сутки (в 2—3 приема).

Из производных 4-аминохинолина в медицине применяют также очень сходный по химической структуре с хингамином препарат гидрохлорохин (Hydrochloroquinum) и подобный трихомонациду препарат аминохинол (Aminochinolium).

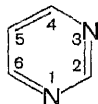
Текст-задание

- 38.1. Хинолин представляет ..., его формула: Он обладает ... действием, но ... Впервые хинолин выделен из ..., а затем обнаружен ... в ..., что послужило основой для Применяемые в медицине препараты классифицируют на ... группы: ..., формулы этих соединений: ...
- 38.2. К производным 8-оксихинолина относятся препараты: ... Способ синтеза хинолина по методу ... основан на ... Общая схема синтеза: Хинозол синтезируют из ... путем ... по схеме: ... Хиниофон получают из ... по схеме: ..., затем ... смешивают с ... в соотношении Препараты хинозол (...) и хиниофон (...) имеют рациональные химические названия ...
- 38.3. Хинозол и хиниофон представляют ... порошки ... цвета, хинозол имеет характерный ... Растворимы в ... и практически нерастворимы в ... Для испытания подлинности ... и ... ГФ X рекомендует общую реакцию, основанную на ..., в результате чего растворы приобретают Сульфат-ион в хинозоле обнаруживают ... Этот же реактив с хиниофоном образует ..., в результате осаждения ... Основание хинозола обнаруживают действием ... по схеме: ... Наличие ... йода в молекуле ... устанавливают по выделению ... при ...
- 38.4. Водные растворы хинозола имеют рН ... ввиду наличия ..., это позволяет количественно определять препарат путем ... (индикатор ...) в присутствии ... (для растворения ...); происходит реакция: ... В хиниофоне отдельно определяют ... и ... Определение ... йода основано на ... с последующим титрованием ... (индикатор ...). Содержание гидрокарбоната натрия устанавливают ... методом после ...
- 38.5. Хранят хинозол в ... таре, а хиниофон по списку ... в склянках ... с ... пробкой. Несоблюдение этих правил ведет к ... Особенно нестойк препарат в ..., поэтому для инъекций раствор готовят ...
- 38.6. Применяют хинозол в качестве ... средства (подобно ...) в виде ... растворов для ..., а также в виде ..., как ... средство. Оно входит в состав ... Хиниофон применяют как ... средство для лечения ... Назначают ... по ... в течение ... Высшие дозы ... Наружно хиниофон применяют как ... средство в виде ... К этой группе относят также ... (...) и ... (...), их формулы: ...
- 38.7. Общая формула производных 4-хинолинкарбонной кислоты: Их можно синтезировать методом ..., но более экономичен способ синтеза из ... (лактама ...). Цинхофен синтезируют путем ... по схеме: ..., а совкаин по методике ..., схема которой: ... Совкаин по структуре сходен с ... Препараты цинхофен (...) и совкаин (...) имеют рациональные названия ...
- 38.8. По свойствам цинхофен и совкаин различаются ... Растворимость их в ... обусловлена ... Цинхофен обладает ... свойствами, которые связаны с ..., поэтому он растворим в ... и образует ... В воде цинхофен ... Совкаин подобно ... растворим в ...
- 38.9. Подлинность цинхофена устанавливают по ..., после превращения препарата в ... путем ... Затем действуют ... в результате образуются ..., например, ..., по схеме: ... Цинхофен идентифицируют также ... реактивами, например, ... Эти реактивы можно использовать для обнаружения совкаина, например, ..., ГФ X рекомендует подлинность совкаина устанавливать с помощью ... способа, основанного на ...; после ... проверяют температуру ... осадка ..., а в фильтрате обнаруживают ... Совкаин отличают от ... с помощью .. по ...
- 38.10. Количественно препараты определяют ... Цинхофен ... в растворах проявляет ... свойства, обусловленные ... Его титруют ... (индикатор ...) по схеме: ... Совкаин, представляющий ..., можно определить путем ... в присутствии ... (для ...). По ГФ X совкаин определяют в ... (титрант ..., индикатор ...).
- 38.11. Цинхофен хранят по списку ... в ... Совкаин относится к списку ..., его хранят в ... банках, так как это ... вещество. Растворы совкаина хранят в ... Применяют цинхофен для лечения ..., учитывая способность ... Назначают по ..., запивать следует ..., что способствует ... Высшие дозы ... Совкаин применяют как ... средство, в основном для ... в виде ... растворов. Он в ... раз активнее и во столько же раз ..., чем ... Поэтому его хранят как ... Высшая разовая доза ... для введения в ...
- 38.12. В создании препаратов — производных ... большая роль принадлежит ..., в частности ученым ... Под их руководством были синтезированы ..., обладающие ... действием. Наиболее широко исследованы ... Это связано с тем, что ядро хинолина является ... В результате синтеза и исследования ... разработаны ... обоснования, суть которых состоит в следующем ... На этой основе были созданы ...

- 38.13. Из производных 8-аминохинолина в ГФ Х включены ..., общая формула оснований ... Синтез препаратов осуществляют из ..., который предварительно получают по схеме: ... Далее применяют метод ... по схеме: ... Полученный ... является исходным продуктом синтеза ... Плазмоцид получают по схеме: ..., а синтез хиноцида отличается только ... и выполняется по схеме: ... Препараты плазмоцид (...) и хиноцид (...) имеют рациональные названия ...
- 38.14. По физическим свойствам они ... и представляют порошки ... цвета, ... вкуса, мало растворимые в ... и практически нерастворимые в ... Различить их можно по растворимости в ..., так как ... Это связано с тем, что хиноцид представляет ..., а плазмоцид ...
- 38.15. Испытания плазмоцида и хиноцида по ГФ Х основаны на ... При действии на плазмоцид раствора едкого натра выделяется ..., которое извлекают ... К ... раствору прибавляют ... кислоты, при этом выпадает ... (происходит процесс ...). Аналогичным путем выделяют ... В водном растворе ... обнаруживают ионы ... При действии на раствор хиноцида ... выпадает осадок ..., окрашенный в ... Доброкачество плазмоцида устанавливают по ... (в ... извлечении). Количественное определение (как и ...) плазмоцида основано на ..., затем титруют ... (индикатор ...), т. е. получают ... Хиноцид определяют по ... иону ... методом (индикатор ...) или ... методом.
- 38.16. Хранят препараты в ... банках, ... месте, так как под действием ... они ... Плазмоцид относится к списку ..., а хиноцид — к списку ... При изменении ... вида препараты не ... Применяют плазмоцид и хиноцид в качестве ... средств, так как они обладают ... действием, т. е. поражают ... Хиноцид действует также на ... и предупреждает ... Назначают курсами по ... (на курс ...). Высшие дозы хиноцида ..., плазмоцида ... Очень опасна передозировка плазмоцида, так как она вызывает ..., поэтому препарат отнесен к ... С хиноцидом по ... сходен препарат ... (...).
- 38.17. Из производных 4-аминохинолина в ГФ Х включены ... В основе их структуры лежит ..., общая формула которого: ... Препараты содержат заместители ... в положениях ... Общий принцип синтеза основан на получении ..., затем к ... присоединяют ... Например, хингамин синтезируют по схеме: ... Препараты хингамин (...) и трихомонацид (...) имеют рациональные названия ...
- 38.18. По физическим свойствам ... хингамин — ... вещество, а трихомонацид — ... Являясь ... органических оснований, препараты ... растворимы в ... и ..., растворимы или ... нерастворимы в ... Водные растворы имеют ... Для испытания подлинности обнаруживают ... ионы по реакции: ... ГФ Х рекомендует ... метод, с помощью которого устанавливают ... растворов хингамина в ... и ... растворов трихомонацида. Подлинность препаратов подтверждают также реакцией осаждения ... Выпавшие осадки ... затем обнаруживают по образованию ... хингамина и по образованию ... с раствором ... в случае трихомонацида. Нитрогруппу в молекуле ... устанавливают путем ... по схеме: ... Полученное аминопроизводное подвергают ... (подобно ...) по схеме: ... Образуется ..., имеющий ... окраску.
- 38.19. Количественное определение хингамина и трихомонацида (подобно ...) выполняют методом ..., так как ... По ГФ Х определяют методом ... в среде ... (титрант ..., индикатор ...). Хранят препараты по списку ... в ... таре, ... месте, так как трихомонацид ..., а хингамин ... Применяют хингамин в качестве ... средства для ..., так как он оказывает действие на ... Лечение осуществляют ... Высшие дозы ... Трихомонацид не обладает ... действием, но высокоактивен в отношении ... Назначают его ... до ... в сутки. Из производных 4-аминохинолина применяют также ...

Глава 39. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

39.1. Шестиленный гетероцикл с двумя атомами азота (расположенными в положениях 1 и 3) пириимидин входит в химическую структуру рассмотренных ранее (с. 194) некоторых сульфаниламидных препаратов. Он является также составной частью молекул синтетических лекарственных средств и биологически активных природных веществ (алкалоидов, витаминов).

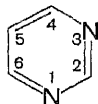


Среди синтетических соединений пириимидина особенно широко применяют в качестве лекарственных веществ производные барбитуровой

- 38.13. Из производных 8-аминохинолина в ГФ Х включены ..., общая формула оснований ... Синтез препаратов осуществляют из ..., который предварительно получают по схеме: ... Далее применяют метод ... по схеме: ... Полученный ... является исходным продуктом синтеза ... Плазмоцид получают по схеме: ..., а синтез хиноцида отличается только ... и выполняется по схеме: ... Препараты плазмоцид (...) и хиноцид (...) имеют рациональные названия ...
- 38.14. По физическим свойствам они ... и представляют порошки ... цвета, ... вкуса, мало растворимые в ... и практически нерастворимые в ... Различить их можно по растворимости в ..., так как ... Это связано с тем, что хиноцид представляет ..., а плазмоцид ...
- 38.15. Испытания плазмоцида и хиноцида по ГФ Х основаны на ... При действии на плазмоцид раствора едкого натра выделяется ..., которое извлекают ... К ... раствору прибавляют ... кислоты, при этом выпадает ... (происходит процесс ...). Аналогичным путем выделяют ... В водном растворе ... обнаруживают ионы ... При действии на раствор хиноцида ... выпадает осадок ..., окрашенный в ... Доброкачество плазмоцида устанавливают по ... (в ... извлечении). Количественное определение (как и ...) плазмоцида основано на ..., затем титруют ... (индикатор ...), т. е. получают ... Хиноцид определяют по ... иону ... методом (индикатор ...) или ... методом.
- 38.16. Хранят препараты в ... банках, ... месте, так как под действием ... они ... Плазмоцид относится к списку ..., а хиноцид — к списку ... При изменении ... вида препараты не ... Применяют плазмоцид и хиноцид в качестве ... средств, так как они обладают ... действием, т. е. поражают ... Хиноцид действует также на ... и предупреждает ... Назначают курсами по ... (на курс ...). Высшие дозы хиноцида ..., плазмоцида ... Очень опасна передозировка плазмоцида, так как она вызывает ..., поэтому препарат отнесен к ... С хиноцидом по ... сходен препарат ... (...).
- 38.17. Из производных 4-аминохинолина в ГФ Х включены ... В основе их структуры лежит ..., общая формула которого: ... Препараты содержат заместители ... в положениях ... Общий принцип синтеза основан на получении ..., затем к ... присоединяют ... Например, хингамин синтезируют по схеме: ... Препараты хингамин (...) и трихомонацид (...) имеют рациональные названия ...
- 38.18. По физическим свойствам ... хингамин — ... вещество, а трихомонацид — ... Являясь ... органических оснований, препараты ... растворимы в ... и ..., растворимы или ... нерастворимы в ... Водные растворы имеют ... Для испытания подлинности обнаруживают ... ионы по реакции: ... ГФ Х рекомендует ... метод, с помощью которого устанавливают ... растворов хингамина в ... и ... растворов трихомонацида. Подлинность препаратов подтверждают также реакцией осаждения ... Выпавшие осадки ... затем обнаруживают по образованию ... хингамина и по образованию ... с раствором ... в случае трихомонацида. Нитрогруппу в молекуле ... устанавливают путем ... по схеме: ... Полученное аминопроизводное подвергают ... (подобно ...) по схеме: ... Образуется ..., имеющий ... окраску.
- 38.19. Количественное определение хингамина и трихомонацида (подобно ...) выполняют методом ..., так как ... По ГФ Х определяют методом ... в среде ... (титрант ..., индикатор ...). Хранят препараты по списку ... в ... таре, ... месте, так как трихомонацид ..., а хингамин ... Применяют хингамин в качестве ... средства для ..., так как он оказывает действие на ... Лечение осуществляют ... Высшие дозы ... Трихомонацид не обладает ... действием, но высокоактивен в отношении ... Назначают его ... до ... в сутки. Из производных 4-аминохинолина применяют также ...

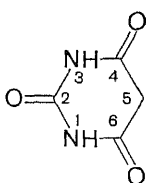
Глава 39. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

39.1. Шестиленный гетероцикл с двумя атомами азота (расположенными в положениях 1 и 3) пириимидин входит в химическую структуру рассмотренных ранее (с. 194) некоторых сульфаниламидных препаратов. Он является также составной частью молекул синтетических лекарственных средств и биологически активных природных веществ (алкалоидов, витаминов).

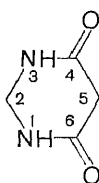


Среди синтетических соединений пириимидина особенно широко применяют в качестве лекарственных веществ производные барбитуровой

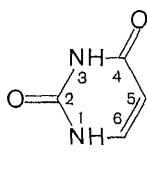
кислоты (барбитураты и их натриевые соли), а также производные пиримидиндиона и его тиоаналогов. Ко второй группе можно отнести некоторые производные гексагидропиримидиндиона, урацила и тиоурацила:



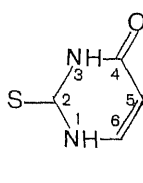
барбитуровая
кислота



гексагидропиримидиндион



урацил



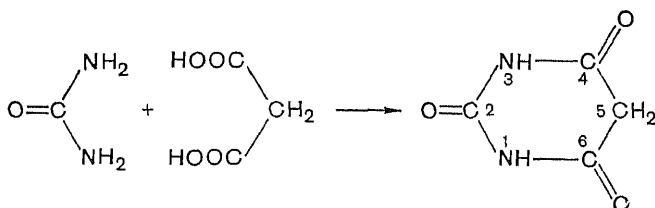
тиоурацил

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Общая характеристика

39.2. Барбитураты представляют собой производные барбитуровой кислоты, или циклические уреиды. В отличие от ациклических уреидов (с. 141) — это продукты конденсации полного амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты. Поскольку в результате конденсации образуется замкнутая циклическая система с двумя атомами азота (в положении 1 и 3), барбитураты рассматривают как производные пиримидина. Ациклические и циклические уреиды объединяют общие фармакологические свойства. И те, и другие оказывают успокаивающее и снотворное действие.

Сама барбитуровая кислота указанным действием не обладает. Получают ее путем конденсации мочевины и малоновой кислоты:



Этот принцип лежит в основе синтеза препаратов производных барбитуровой кислоты, которые имеют различные заместители в положении 5,5, а некоторые — в положении 1.

Снотворное действие барбитуратов впервые обнаружено в начале XX века Э. Фишером и Ф. Мерингом.

В результате поиска среди производных барбитуровой кислоты лекарственных средств, обладающих наибольшей физиологической активностью и наименьшей токсичностью, было синтезировано большое количество соединений. При этом установлены ряд закономерностей между химической структурой и действием барбитуратов на организм.

1. Успокаивающим действием обладают производные барбитуровой кислоты, содержащие алкильные, арильные и другие радикалы в положении 5,5.

2. Сила и продолжительность действия барбитурата возрастает с увеличением до 5—6 углеродных атомов у заместителей в положении 5,5. Дальнейшее увеличение длины углеродной цепи приводит к появлению возбуждающего и судорожного действия.

3. Разветвление углеродной цепи, введение в нее непредельных связей, спиртового гидроксила, атома галогена (особенно брома) углубляют фармакологический эффект.

4. Усиление действия барбитуратов, как правило, сопровождается сокращением продолжительности снотворного эффекта.

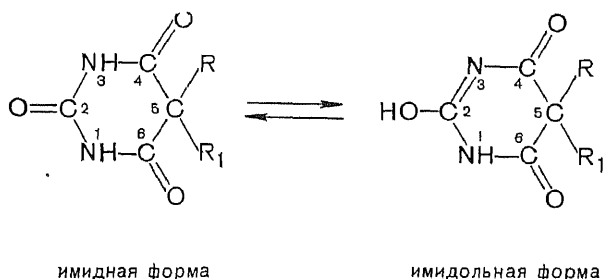
5. Наличие одного фенильного радикала в положении 5 усиливает действие, не меняя его продолжительности, а введение второго фенильного радикала ослабляет снотворный эффект.

6. Введение алкильного радикала в одну из имидных групп (положение 1,3) сокращает продолжительность действия препаратов, а замещение водорода в положении 1 арильным радикалом (например, остатком бензойной кислоты) придает препарату противоэпилептическое действие.

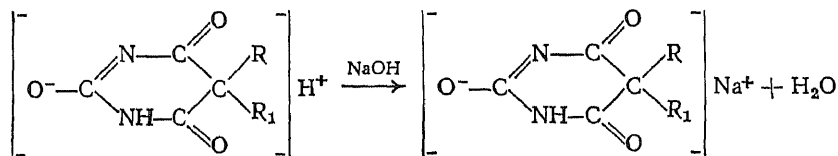
7. Производные тиobarбитуровой кислоты (имеющие атом серы в положении 2) оказывают более сильное, но кратковременное действие по сравнению с кислородными аналогами.

39.3. На характер физиологического действия барбитуратов оказывают влияние не только структура молекул, но и химические свойства.

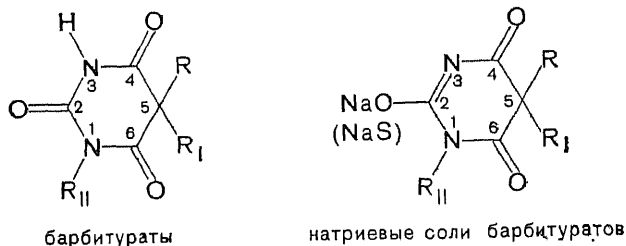
Производные барбитуровой кислоты ввиду наличия двух заместителей в положении 5,5 способны проявлять имидо-имидольную таутомерию (за счет водородов имидных групп):



Имидольная форма обуславливает кислый характер производных барбитуровой кислоты. Эта форма в водных растворах диссоциирует как кислота и образует соли с металлами:

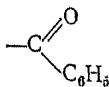

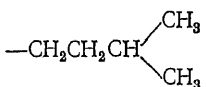
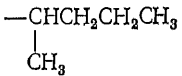

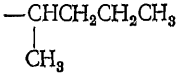


Применяемые в медицинской практике препараты — производные барбитуровой кислоты можно разделить на две группы: барбитураты (имидная форма) и натриевые соли барбитуратов (имидольная форма). Общие формулы препаратов могут быть представлены следующим образом:



Каждая из этих групп характеризуется общими элементами химической структуры, а препараты имеют различные радикалы: R, R_I и R_{II} (табл. 82).

Химическая структура препаратов — производных барбитуровой кислоты

Название препарата	Заместители		
	R	R _I	R _{II}
Барбитураты			
Барбитал	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	—
Фенобарбитал	—C ₂ H ₅	—C ₆ H ₅	—
Бензонал	—C ₂ H ₅	—C ₆ H ₅	
Гексобарбитал	—CH ₃		—CH ₃
Натриевые соли барбитуратов			
Барбитал-натрий	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	—
Барбамил	—C ₂ H ₅		—
Этаминал-натрий	—C ₂ H ₅		—
Гексенал	—CH ₃		—CH ₃
Тиопентал-натрий (производное тиобарбитуровой кислоты)	—C ₂ H ₅		—

Большинство фармакопейных препаратов этой группы имеют в положении 5 радикал (R) — этил. Исключение составляют гексобарбитал и гексенал, которые содержат в положении 1 и 5 (R_I и R_{II}) метильные группы. Характер радикалов в положении 5 отличается у различных препаратов в большей степени. У барбитала и барбитал-натрия это этильный радикал, у фенобарбитала и бензонала — фенил, у гексобарбитала и гексенала — циклогексен, у барбамила — изоамил, у этаминал-натрия и тиопентал-натрия — 2-амил. Последние два препарата различаются только тем, что тиопентал-натрий — производное тиобарбитуровой кислоты. Бензонал отличается от других препаратов наличием в положении 1 (R_{II}) бензольного радикала (остатка бензойной кислоты). Барбитал-натрий и гексенал являются натриевыми солями соответственно барбитала и гексобарбитала.

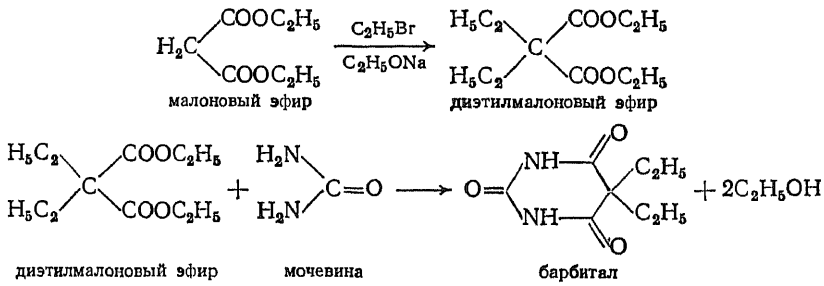
Общность в химической структуре обуславливает общие способы получения, физические и химические свойства, а следовательно, и общие способы испытаний препаратов. С этой точки зрения целесообразно рассматривать раздельно барбитураты и их натриевые соли.

Синтез барбитуратов

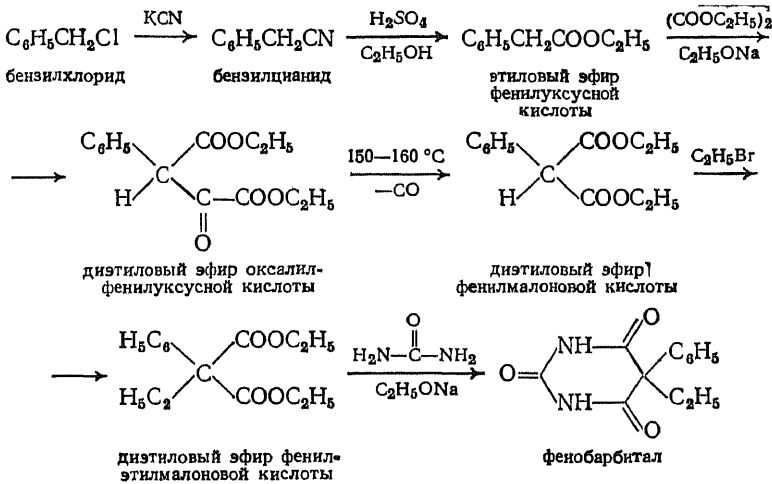
39.4. Одним из первых был получен в 1904 г. Э. Фишером барбитал (веронал).

Синтез препаратов — производных барбитуровой кислоты состоит из двух этапов. В первом из них получают соответствующий эфир малоновой (или циануксусной) кислоты. На втором этапе синтеза осуществляют конденсацию указанных эфиров с мочевиной или дициандиами-

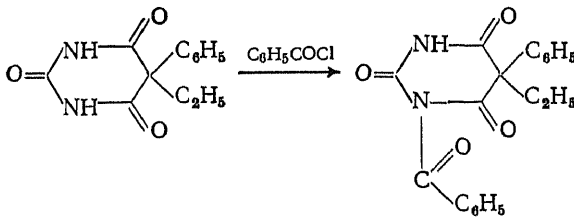
дом (в присутствии алкоголята натрия в среде абсолютного спирта). Барбитал получают по схеме:



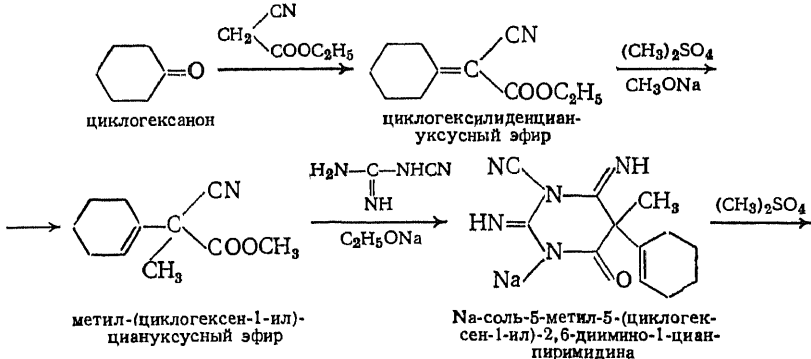
Для получения фенобарбитала в качестве исходного продукта берут бензилхлорид, из которого синтезируют диэтиловый эфир фенолэтилмалоновой кислоты. Последний затем конденсируют с мочевиной.

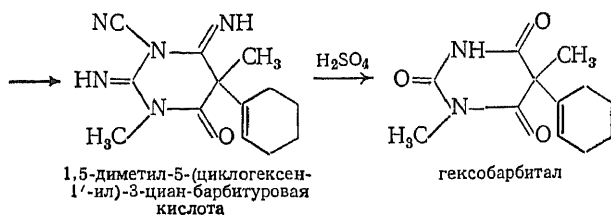


Бензонал получают действием бензоилхлорида на фенобарбитал (в пиридиновом растворе):



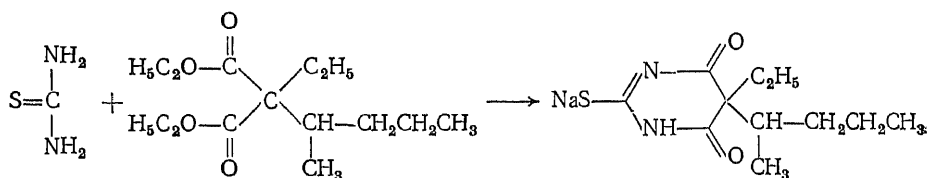
Синтез гексобарбитала осуществляют по следующей схеме:





Для получения натриевых солей барбитураты растворяют рассчитанным количеством едкого натра (спиртовый раствор), а затем натриевую соль осаждают эфиром. Так, в частности, можно получить из барбитала барбитал-натрий, из гексобарбитала — гексенал и т. д.

Тиопентал-натрий получают конденсацией этил-(1-метилбутил)-малонного эфира с тиомочевинной (в среде безводного спирта, в присутствии алкоголята натрия):



Свойства

39.5. По свойствам барбитураты и их натриевые соли различаются между собой. Барбитураты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха, слабо горького вкуса или без вкуса (гексобарбитал). Они практически нерастворимы или очень мало растворимы в воде, растворимы или трудно растворимы в спирте (фенобарбитал — легко растворим). Легко растворимы барбитураты в растворах щелочей с образованием натриевых солей. По растворимости в эфире и хлороформе они различаются между собой (табл. 83).

Водные и спиртовые растворы барбитуратов имеют кислую реакцию (константа диссоциации барбитала $1,3 \cdot 10^{-8}$, фенобарбитала $4,8 \cdot 10^{-8}$).

Натриевые соли барбитуратов представляют собой белые мелкокристаллические порошки или сухую пористую массу (тиопентал-натрий желтоватого цвета со своеобразным запахом). Они гигроскопичны, растворимы или легко растворимы в воде и спирте, практически нерастворимы в эфире (табл. 83).

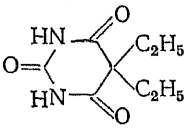
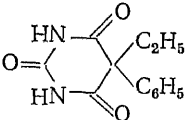
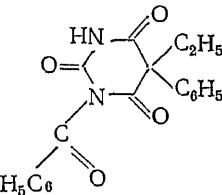
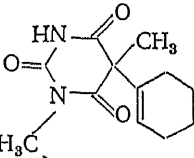
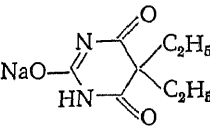
Водные растворы натриевых солей барбитуратов имеют щелочную реакцию (рН 9,0—11,0).

Испытание на подлинность и доброкачественность

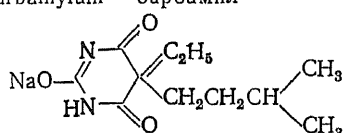
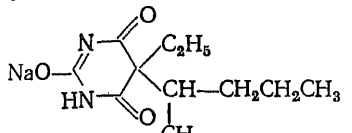
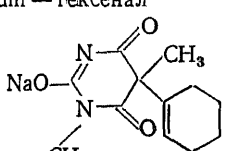
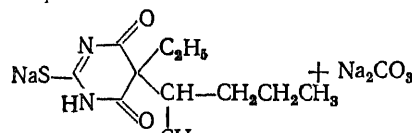
39.6. Для испытания подлинности барбитуратов и их натриевых солей ГФ X рекомендует цветные реакции с растворами солей тяжелых металлов. Реакции необходимо выполнять в нейтральной среде, чтобы избежать образования осадков гидроокисей металлов. Одна из этих реакций общая. Она основана на взаимодействии препаратов с раствором нитрата кобальта в нейтральной среде (в присутствии хлорида кальция). Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионом кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет.

Вторая реакция с раствором сульфата меди позволяет отличать друг от друга барбитураты и их натриевые соли. Результаты взаимодействия препаратов с этим реактивом представлены в табл. 84.

Свойства препаратов — производных барбитуровой кислоты

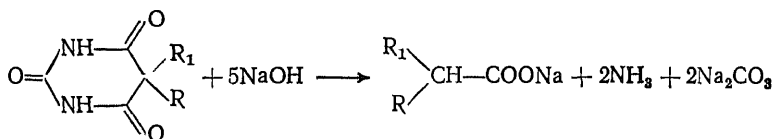
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>I. Барбитураты</p> <p>Barbitalum — барбитал</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Температура плавления 189—192 °С</p>	<p>Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе</p>
<p>5,5-Диэтилбарбитуровая кислота (ГФ X, ст. 82)</p>		
<p>Phenobarbitalum — фенобарбитал</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Температура плавления 174—178 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, трудно растворим в кипящей воде и хлороформе, легко растворим в спирте и растворах щелочей, растворим в эфире</p>
<p>5-Этил-5-фенилбарбитуровая кислота (ГФ X, ст. 517)</p>		
<p>Benzonalum — бензонал</p> 	<p>Белый кристаллический порошок горького вкуса. Температура плавления 134—137 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в спирте</p>
<p>1-Бензонил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота (ГФ X, ст. 92)</p>		
<p>Hexobarbitalum — гексобарбитал</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Температура плавления 145—147 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте и эфире, растворим в растворах щелочей, легко растворим в хлороформе</p>
<p>1,5-Диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитуровая кислота (ГФ X, ст. 334)</p>		
<p>II. Натриевые соли барбитуратов</p>		
<p>Barbitalum-natrium — барбитал-натрий</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен</p>	<p>Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>5,5-Диэтилбарбитурат натрия (ГФ X, ст. 84)</p>		

Продолжение

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Verbamylum — барбитамил</p>  <p>5-Этил-5-изоамилбарбитурат натрия (ГФ X, ст. 80)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха</p>	<p>Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Aethaminalum-natrium — этаминал-натрий</p>  <p>5-Этил-5-(2-амил)-барбитурат натрия (ГФ X, ст. 28)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен</p>	<p>Растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Hexepalum — гексенал</p>  <p>1,5-Диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитурат натрия (ГФ X, ст. 333)</p>	<p>Белая пенообразная масса. На воздухе разлагается под влиянием углекислоты. Гигроскопичен</p>	<p>Очень легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>Thiopentalum-natrium — тиопентал-натрий</p>  <p>Смесь 5-этил-5-(2'-амил)-2-тиобарбитурата натрия с безводным карбонатом натрия (ГФ X, ст. 677)</p>	<p>Сухая пористая масса желтоватого или желтовато-зеленоватого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен</p>	<p>Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле</p>

Для натриевых солей барбитуратов ГФ X рекомендует выполнять испытание, основанное на нейтрализации препаратов разведенной соляной кислотой. Выпавший осадок барбитурата отфильтровывают, промывают водой, сушат и определяют его температуру плавления. Кроме того, выполняют реакцию на ион натрия (по окраске пламени).

Помимо фармакопейных испытаний, барбитураты и их натриевые соли можно обнаружить путем сплавления с едкими щелочами. Препараты при этом разрушаются с выделением аммиака:

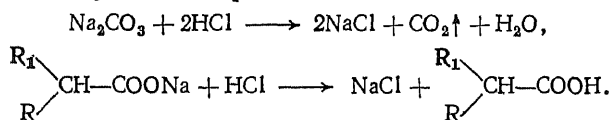


Т а б л и ц а 84

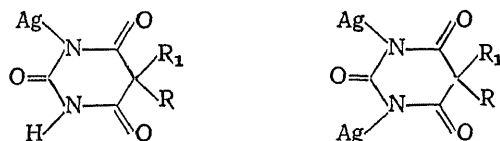
Реакция барбитуратов и их натриевых солей с раствором сульфата меди

Название препаратов	Результаты реакции
Барбитал Фенobarбитал	Синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета Осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии
Бензонал Гексобарбитал	Серо-голубое окрашивание Голубое окрашивание, переходящее в синее, затем выпадает белый осадок
Барбитал-натрий	Синее окрашивание, затем выпадает осадок красно-сиреневого цвета
Барбамил	Осадок розовато-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии
Этамнал-натрий Гексенал	Осадок голубого цвета Голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок
Тиопентал-натрий	Желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком

При последующем подкислении выделяется углекислота и ощущается запах соответствующей жирной кислоты.



Наличие кислых свойств обуславливает образование однозамещенных (растворимых в воде) и двухзамещенных (нерастворимых в воде) солей серебра:



Гексобарбитал, гексенал и бензонал, содержащие заместители в положении 1, образуют только однозамещенные соли серебра.

Для идентификации барбитуратов могут быть использованы реакции образования моно- и дизамещенных комплексов с солями двухвалентной меди в присутствии пиридина. Комплексы имеют лиловую окраску.

Отличающиеся по окраске соединения образуют барбитураты и их натриевые соли с формальдегидом (в присутствии концентрированной серной кислоты), с раствором п-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте.

Для отличия препаратов друг от друга, помимо реакции с сульфатом меди, могут быть использованы реакции на функциональные группы, расположенные в молекулах в положении 1 и 5,5. Так, фенильный радикал фенobarбитала обнаруживают по образованию нитросоединений, окрашенных в желтый цвет. Тиопентал-натрий в отличие от других препаратов дает характерную реакцию, основанную на наличии серы в молекуле. При нагревании в присутствии едкого натра и ацетата свинца образуется осадок сульфида свинца, окрашенный в черный цвет. При последующем подкислении концентрированной серной кислотой выделяется сероводород.

При испытании на доброкачественность барбитала обнаруживают примесь этилбарбитуровой кислоты, а в фенobarбитале — примесь фе-

Водные растворы натриевых солей барбитуратов довольно легко разлагаются вследствие гидролиза.

Применяют рассмотренные препараты — производные барбитуровой кислоты как успокаивающие и снотворные средства. Бензонал применяют в качестве противоэпилептического средства.

По продолжительности снотворного действия производные барбитуровой кислоты можно разделить на три группы: препараты длительного действия (барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал), препараты со средней продолжительностью действия (этаминал-натрий, барбамил), препараты кратковременного действия (гексобарбитал, гексенал, тиопентал-натрий).

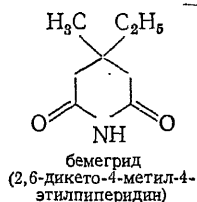
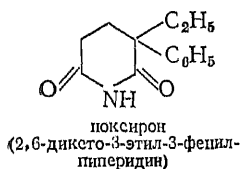
В качестве успокаивающих средств применяют препараты первой и второй групп (в дозах составляющих $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ доз снотворного действия). Для получения наркотического эффекта (с целью «вводного» наркоза за 20—25 мин до пачала операции) используют главным образом препараты кратковременного действия.

Высшие дозы: барбитала и барбитала-натрия — разовая 0,5 г, суточная 1,0 г, фенобарбитала — соответственно 0,2 и 0,5 г, гексобарбитала — 0,5 и 1,0 г, этаминала-натрия и барбамила — 0,3 и 0,6 г.

Препараты можно вводить внутрь, внутримышечно, внутривенно, ректально. Выбор препарата и способа введения зависит от показаний и растворимости. Для парентерального введения назначают обычно натриевые соли барбитуратов. Внутримышечное введение дает более быстрый эффект, а в вену вводят с целью наркоза только гексенал и тиопентал-натрий (высшая разовая и суточная доза 1,0 г).

Бензонал назначают для лечения эпилепсии. Высшие дозы: разовая 0,3 г, суточная 1,0 г.

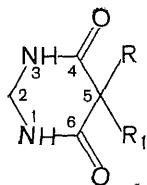
Успокаивающие и снотворные средства найдены в ряду производных 2,6-дикетопиперидина (с. 284). Однако изменение даже одного из заместителей (фенильного радикала на метильный) и места его присоединения к циклу (вместо положения 3 в положение 4) приводит к образованию аналептического средства, антагониста по действию барбитуратов. Примером могут служить ноксирон (успокаивающее и снотворное средство) и бемеград (аналептик, антагонист барбитуратов):



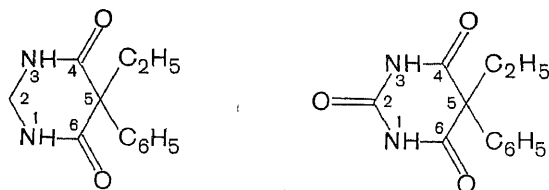
ПРЕПАРАТЫ, ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНДИОНА

39.9. К этой группе могут быть отнесены препараты — производные гексагидропиримидиндиона (гексамидин), а также производные урацила (метилурацила) и его тиааналога (метилтиоурацила).

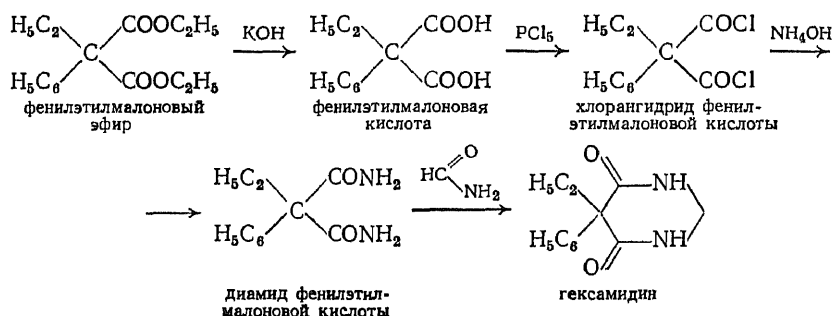
Производные гексагидропиримидиндиона



Препарат гексамидин по химическому строению очень сходен с производными барбитуровой кислоты, в частности с фенобарбиталом.



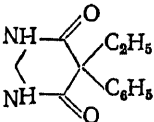
Гексамидин отличается отсутствием в положении 2 кетогруппы. Получают гексамидин (как и фенобарбитал) из фенилэтилмалоновой кислоты по схеме:



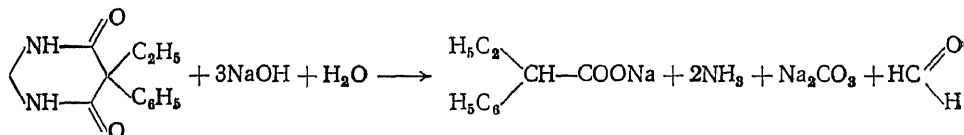
По физическим свойствам, в частности по растворимости в воде и спирте, гексамидин отличается от фенобарбитала (табл. 85).

Таблица 85

Свойства гексамидина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Hexamidinum — гексамидин</p>  <p>5-Этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6 (ГФ X, ст. 331)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 280—284 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, эфире и бензоле; мало растворим в спирте и ацетоне</p>

Подлинность препарата устанавливают по продуктам разложения. Подобно барбитуратам под действием едкого натра гексамидин разлагается с образованием аммиака, формальдегида, карбоната натрия и фенолбутирата натрия. ГФ X рекомендует для этой цели сплавлять препарат с кристаллическим едким натром:



Выделившийся аммиак обнаруживают по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги. При последующем подкислении серной кислотой ощущается характерный запах фенолмасляной кислоты. Образующийся при разрушении препарата под действием концент-

рированной серной кислоты (при нагревании на сетке) формальдегид обнаруживают с помощью динатриевой соли хромотроповой кислоты (подобно никодину, с. 102).

Количественное определение гексамидина выполняют по методу Кьельдаля (ГФХ, с. 762), устанавливая содержание препарата по азоту (с. 117).

Хранят препарат по списку Б в хорошо укупореженной таре.

Применяют подобно бензоналу в качестве противозипелитического средства при больших судорожных припадках. Несмотря на сходство в химической структуре с фенобарбиталом, гексамидин не оказывает выраженного снотворного эффекта. Назначают внутрь в виде таблеток по 0,125 и 0,25 г. Высшие дозы: разовая 0,75 г, суточная 2,0 г.

Производные урацила и тиюрацила

39.10. Урацил и его тиюаналог тиюурацил являются производными 1,2,3,4-тетрагидропиримидиндиона. Они сходны по химической структуре и могут существовать в виде двух таутомерных форм: кетонной и енольной.

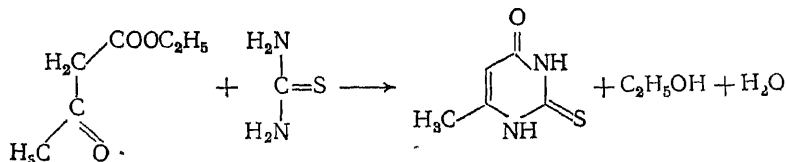


В последние годы производные урацила все шире применяются в медицинской практике. Так, в частности, в качестве средств, стимулирующих лейкопоз, назначают метилурацил, пентоксил, а в качестве противоопухолевого средства — фторурацил и др.

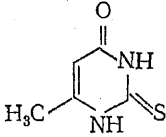


В ГФХ включен препарат метилтиоурацил.

Получают его путем конденсации ацетоуксусного эфира и тиомочевины:



Свойства метилтиоурацила

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Methylthiouracilum — метилтиоурацил</p>  <p>6-Метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-тион-2 (ГФ X, ст. 411)</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 320—330 °С (с разложением)</p>	<p>Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте и эфире, практически нерастворим в бензоле и хлороформе, легко растворим в растворах щелочей и аммиака</p>

По физическим свойствам метилтиоурацил сходен с гексамидином (табл. 86). Он трудно растворим в воде и большинстве органических растворителей, легко растворим в растворах щелочей.

Подлинность препарата по ГФ X устанавливают по образованию соединений с солями тяжелых металлов. При действии раствором нитрата серебра в присутствии аммиака образуется гелеобразный осадок. Продукт взаимодействия метилтиоурацила с раствором ацетата меди (в щелочной среде) флуоресцирует после облучения ультрафиолетовым светом (ярко-красная флуоресценция).

Наличие серы в молекуле метилтиоурацила можно установить по образованию сульфат-иона после окисления препарата бромной водой. Сульфат-ион затем открывают реакцией с раствором хлорида бария.

Известны и другие способы идентификации метилтиоурацила. Например, окрашенные продукты взаимодействия образуют растворы нитропруссиды натрия (в присутствии гидросиламина) или пентацианоминоферроата натрия.

При испытании доброкачественности устанавливают предельное содержание в препарате примеси тиомочевины (исходного продукта синтеза) путем сравнения с эталоном, содержащим известное количество раствора тиомочевины.

Количественное определение метилтиоурацила по ГФ X выполняют методом неводного титрования. Как и другие вещества кислого характера, метилтиоурацил титруют в среде нейтрализованного диметилформамида 0,1 н. раствором метилата натрия (индикатор тимоловый синий).

Содержание метилтиоурацила можно определить также перманганатометрическим методом путем окисления тиогруппы. Избыток перманганата калия затем устанавливают йодометрически.

Хранят метилтиоурацил по списку Б в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света.

Применяют в качестве антитиреоидного средства. Метилтиоурацил уменьшает синтез тироксина в щитовидной железе, поэтому оказывает лечебное действие при ее гиперфункции.

Назначают внутрь. Высшие дозы: разовая 0,25 г, суточная 0,75 г.

Текст-задание

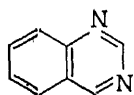
- 39.1. Пиримидин ... гетероцикл с ... атомами ..., его формула: Он входит в ... структуру ... препаратов, а также ... средств и ... веществ. Из синтетических соединений ... применяют производные ... кислоты (... соли) и ... производные ..., формулы которых:

- 39.2. Барбитураты — это производные ... или ... От ... уреидов они отличаются тем, что ... Поскольку в результате ... образуется .. цикл, их рассматривают как ... Объединяет ... и ... уреиды общие ... свойства, они оказывают .. действие. Барбитуровая кислота не обладает ..., ее синтезируют из ... по схеме: ..., которая лежит в основе Действие барбитуратов впервые установлено ... в ... В результате синтеза и ... было установлено ряд ... между ... и ... Суть этих закономерностей в следующем: ...
- 39.3. На характер ... действия оказывает влияние ... Барбитураты ввиду наличия ... способны проявлять ... (за счет ...), схема которой: ... Имидольная форма обуславливает ... свойства и образует ... по схеме: ... Препараты — производные ..., можно разделить на ... (... форма) и ... (... форма), общие формулы которых: ... Каждая из групп характеризуется наличием .., а препараты имеют различные ..., зная которые, легко понять химическую структуру (написать формулы: ...). Различие препаратов по химической структуре заключается в следующем ... Общность ... обуславливает ... свойства, а следовательно ...
- 39.4. Синтез барбитала впервые осуществлен ... в ... Получение барбитуратов состоит из ... Вначале синтезируют ..., а затем конденсируют их с ... или ... (в присутствии ...). Барбитал получают по схеме: ... Для получения фенобарбитала вначале синтезируют ... по схеме: ..., а затем осуществляют ... по схеме: ... Бензонал получают действием ... на ... по схеме: ... Гексобарбитал синтезируют по схеме: ... Натриевые соли ... получают путем ... например, ... Тиопентал-натрий синтезируют из ... по схеме: ... В ГФ X включены барбитал (...), фенобарбитал (...), бензонал (...), гексобарбитал (...), барбитал-натрий (...), барбамил (...), этаминал-натрий (...), гексенал (...), тиопентал-натрий (...), их рациональные названия ...
- 39.5. По свойствам препараты ... и их ... соли отличаются. Барбитураты — это ... порошки, без ... слабо ... вкуса или ... Практически нерастворимы в ..., растворимы или ... в ... (фенобарбитал ...). Легко растворимы в ... с образованием ..., растворимость в эфире и хлороформе ... Водные и спиртовые растворы имеют ... Натриевые соли ... представляют ... порошки или ... (тиопентал-натрий ...). Они в отличие от ... растворимы или легко растворимы в ..., практически нерастворимы в ... Водные растворы имеют ... реакцию.
- 39.6. Подлинность ... и их ... солей по ГФ X устанавливают ... реакциями с ... в ... среде, чтобы не допустить ... С ионом кобальта в присутствии ... все препараты образуют ... соединения, окрашенные в ... Реакция с ионом меди позволяет отличать ..., так как образуются ... Для натриевых солей ГФ X рекомендует реакцию ..., выпадающий осадок ... Обнаруживают также ион по ... Барбитураты и ... соли можно обнаружить путем ... по общей схеме: ...; при последующем ... происходят реакции: ... с выделением ... Наличие ... свойств обуславливает образование солей ..., их формулы: ... Препараты ... дают только ... соли. Идентифицировать барбитураты можно по образованию ... комплексов с солями ... в присутствии ... по ... окраске. Окрашенные соединения образуются также с реактивами ... Для отличия препаратов ... можно использовать реакции на ... в положении ... Так, ... фецильный радикал ... обнаруживают по ... соединений, окрашенных в ... Тиопентал-натрий дает реакцию, основанную на ..., суть которой в ... и последующем ... При испытании доброкачественности барбитала обнаруживают примесь ..., фенобарбитала — ... с помощью ..., так как ... В натриевых солях устанавливают примеси ...
- 39.7. Барбитураты по ГФ X количественно определяют методом ... (растворитель ... или ..., титрант ..., индикатор ...). Определять можно и в ... среде (индикатор ..., так как присутствие спирта ... Натриевые соли по ГФ X титруют ... в ... среде (индикатор ...) по схеме: ... (примесь свободной щелочи ...). Препараты ... можно также определять весовым методом путем ... Натриевые соли вначале ... Извлекателями служат ..., затем их ..., а остаток ... Такой способ ГФ X рекомендует для ..., однако ... метод ... Количественную оценку ... можно производить ... методом, основанным на ... В лекарственных формах ... определяют ... методом, используя ...
- 39.8. Хранят препараты ... по списку ... в ... таре. Фенобарбитал, гексобарбитал и бензонал хранят в ... банках, ... месте. Гексенал и тиопентал хранят в ... флаконах (по ...) ..., в ... месте, так как эти препараты вводят ..., а под влиянием ... они постепенно ... Водные растворы ... легко разлагаются вследствие ... Применяют препараты ... как ... и ... средства, а бензонал в качестве ...
- По продолжительности ... действия препараты ... делят на ... группы: ... В качестве успокаивающих средств применяют ..., в дозах ...; для получения наркотического эффекта (с целью ...) используют ... Высшие дозы барбитала и барбитал-натрия ..., фенобарбитала ..., гексобарбитала ..., этаминал-натрия и барбамила ... Вводят препараты ... Выбор ... и способа ... зависит от ... Парентерально вводят обычно ... Внутримышечное введение дает ..., а в вену вводят с целью ... только ... (высшая доза ...). Бензонал назначают для лечения ... (высшие дозы ...). Ножсирон и бемеград ... средства, имеют структуру: ..., отличаются они друг от друга ...

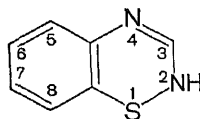
- 39.9. К числу производных пиримидинона могут быть отнесены ... Производное ... препарат гексамидин (..) по ... сходен с ... их формулы: ..., рациональные названия ... Синтезируют гексамидин из ... по схеме ... По ... свойствам (в частности по ...) он отличается от ... Подлинность препарата (подобно ...) устанавливают по ..., схема которого: ... Продукты разложения ... в ... среде устанавливают по ... Образующийся под действием ... кислоты ... обнаруживают с помощью ... по схеме: ... Количественно определяют по ..., методика основана на ..., а химизм: ... Хранят по списку ..., в ... таре. Применяют подобно ... в качестве ... средства при ... Выявленного ... эффекта, несмотря на сходство с ... гексамидин ... Назначают ... по ... в виде ... Высшие дозы ...
- 39.10. Урацил и его ... тиоурацил — производные ... Они сходны по ... и могут существовать в виде ..., формулы которых: ... Из производных урацила применяют ..., формулы которых: ... В ГФХ включен препарат ... (...), рациональное название ... Синтезируют его путем ... по схеме: ... По свойствам он сходен с ... и представляет ... Подлинность устанавливают по ..., например с .. раствором нитрата серебра образуется ..., а продукт взаимодействия с ... меди ... после ... Наличие серы в ... обнаруживают по ... после ... Окрашенные продукты образуют ... Примесь ... устанавливают по ... Количественно определяют методом ... (растворитель ..., титрант ..., индикатор ...). Можно определить также ... путем ..., избыток ... устанавливают ... Хранят по списку ..., в ... таре, предохраняющей от ... Применяют в качестве ... средства, так как он уменьшает ... и оказывает ... Высшие дозы ...

Глава 40. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАДИАЗИНА

40.1. Бензотиадиазин представляет собой конденсированную систему, состоящую из циклов бензола и дигидропиримидина с атомом серы в положении 1. Структурную основу бензотиадиазина составляет ядро бензо-1,3-диазина (бензопиримидина):

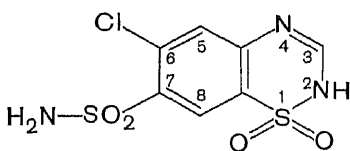


бензо-1,3-диазин
(бензопиримидин)

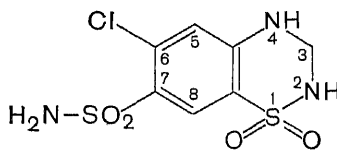


1,2,4-бензотиадиазин

Производные бензотиадиазина обладают диуретическим (салуретическим) действием. В 1954 г. Новелло и Спрагом был впервые получен препарат хлортиазид. Однако более выраженный салуретический эффект имеют 3,4-дигидропроизводные бензотиадиазина, в частности препарат дихлортиазид (гипотиазид) в 10 раз активнее хлортиазид.



хлортиазид



дихлортиазид

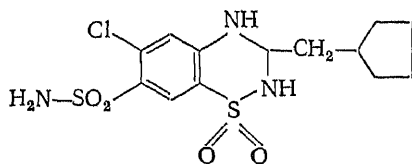
В нашей стране исследования в области синтеза производных бензотиадиазина выполнялись во ВНИХФИ под руководством проф. М. Н. Шукиной. В результате этих исследований установлено, что для проявления салуретического эффекта необходимо наличие в молекуле производных бензотиадиазина сульфамидной группы в положении 7; хлора, нитрогруппы или трифторметила в положении 6. Введение заместителей в положение 4 (к азоту) и 8 полностью снимает активность, а наличие заместителя в положении 2 усиливает ее в несколько раз.

Особенно важно наличие радикала в положении 3. У алкильных радикалов в этом положении большое значение имеет длина цепи. Удлинение до пяти углеродных атомов повышает активность, но затем она начинает уменьшаться. Разветвление цепи не оказывает существенного

влияния на фармакологическое действие. Введение галоида в алкил усиливает диуретический эффект в несколько раз. Ароматические заместители (арилы) в положении 3 в меньшей степени, чем алкильные радикалы, влияют на активность.

Значительное повышение фармакологического эффекта наблюдается при введении в положение 3 циклоалкильных групп, особенно в том случае, когда эта группа связана с гетероциклом через метильный радикал.

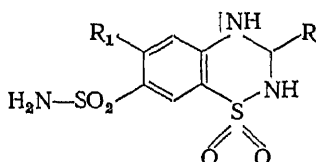
В результате установления указанных закономерностей М. Н. Шукиной с сотрудниками был синтезирован наиболее активный диуретик из препаратов данной группы—циклометиазид.



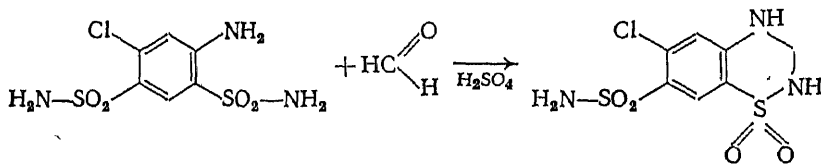
циклометиазид
(3-циклопентилметил-6-хлор-7-сульфамидо-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид)

Циклометиазид в 100 раз более активен, чем дихлотиазид (гипотиазид), и в 1000 раз активнее хлортиазид.

Таким образом, общая формула препаратов, производных бензотиадиазина:



40.2. Применяемый в медицинской практике препарат дихлотиазид (табл. 87) был получен в 1958 г. Стивенсом и сотрудниками путем конденсации 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида с формальдегидом (в присутствии серной кислоты):



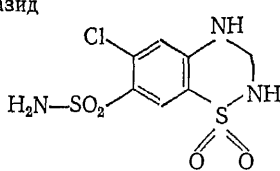
По химической структуре и физическим свойствам дихлотиазид имеет некоторое сходство с сульфаниламидами. Растворяясь в растворах щелочей, он образует соли. Щелочные растворы очень легко гидролизуются (особенно при нагревании) с образованием исходного продукта синтеза — 6-хлор-4-амино-1,3-бензолдисульфида.

40.3. Подлинность дихлотиазиды устанавливают по наличию тех или иных функциональных групп в молекуле.

Сульфамидную группу обнаруживают по образованию окрашенных солей, которые выпадают в виде осадков при взаимодействии щелочных растворов препаратов с растворами солей тяжелых металлов. Так, при взаимодействии дихлотиазиды с хлоридом кобальта выпадает зеленовато-голубой осадок.

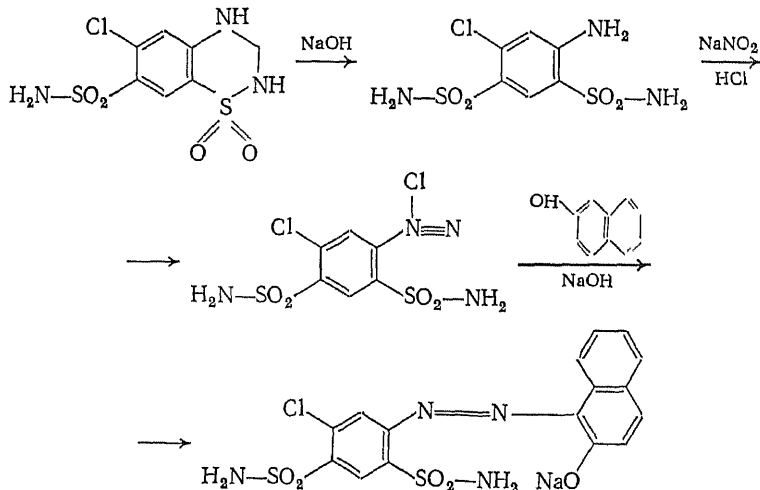
Амидную группу открывают путем сплавления препарата с кристаллом едкого кали (подобно белому стрептоциду). Выделяется аммиак, который обнаруживают по изменению окраски красной лакмусовой бумаги.

Свойства дихлотиазида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Dichlothiazidum — дихлотиазид</p>  <p>6-Хлор-7-сульфамидо-3,4-дигидро-1,2,4-бензотиазин-1,1-диоксид</p>	<p>Белый кристаллический порошок, горький на вкус, без запаха. Температура плавления 257—262° (с разложением)</p>	<p>Мало растворим в воде и спирте. Практически нерастворим в эфире и хлороформе. Легко растворим в ацетоне, диметилформамиде и растворах едких щелочей</p>

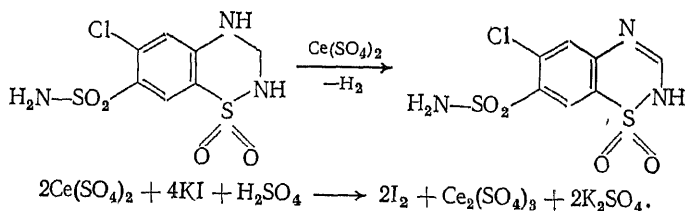
Наличие атомов серы в молекуле устанавливают путем разрушения и окисления препарата при кипячении с концентрированной азотной кислотой (аналогично другим содержащим серу веществам). Образовавшийся сульфат-ион открывают затем с помощью раствора хлорида бария.

Для испытания подлинности дихлотиазида можно также применить реакцию образования азокрасителя после щелочного гидролиза. Препарат кипятят с раствором едкого натра, охлаждают, подкисляют соляной кислотой, добавляют нитрит натрия, а затем щелочной раствор β-нафтола. Образуется азокраситель темно-красного цвета:



Отличить дихлотиазид от хлортиазида можно по УФ-спектрам поглощения растворов препаратов при pH 10,0. Дихлотиазид имеет максимум светопоглощения при 275 нм, а хлортиазид — при 290 нм.

Количественное определение основано на окислении дихлотиазид сульфатом церия до хлортиазид. Избыток сульфата церия определяют йодометрически.



40.4. Хранят дихлотиазид по списку Б в хорошо укуренных банках, в сухом месте (чтобы исключить гидролиз).

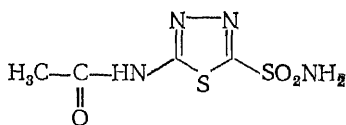
Применяют в качестве диуретического, точнее салуретического средства, препарат оказывает также гипотензивный эффект.

Назначают внутрь при сердечно-сосудистой недостаточности, циррозах печени, нефрозах и нефритах, токсикозах у беременных, а также при лечении гипертонической болезни и глаукомы. Разовая доза колеблется от 0,025 до 0,2 г.

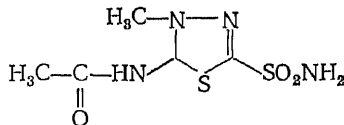
Диуретическим действием обладают и некоторые другие гетероциклические соединения, содержащие сульфамидную группу в молекуле. Примером могут служить производные тиадиазола: диакарб (2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид) и нептозан (2-ацетиламино-3-метил-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид):



тиадиазол



диакарб



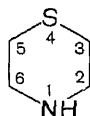
нептозан

Текст-задание

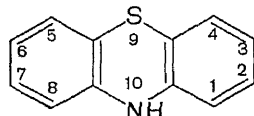
- 40.1. Бензотиадиазин представляет ... систему, состоящую из ... Его структурную основу составляет ..., формулы этих соединений: ... Производные бензотиазина обладают ... действием. Впервые это было установлено ..., которые синтезировали препарат ..., его формула: ... Однако более активным оказался ..., формула и рациональное название которого: ... В СССР исследования в области синтеза ... проводились ... Было установлено наличие связи ... между ... и ..., которые заключаются в следующем: ... Особенно большое влияние на .. активность оказывает ... В результате этих исследований был синтезирован ... препарат ..., его формула: ..., рациональное название ... Общая формула препаратов ... имеет вид: ...
- 40.2. Применяемый в ... препарат ... (...) синтезирован .. путем ... по схеме' ... По химической структуре и ... он сходен с ... и представляет ... Он мало растворим в ..., практически нерастворим в ..., легко растворим в ... В растворах едких щелочей образует ..., которые ...
- 40.3. Подлинность дихлотиазиды устанавливают по Сульфамидную группу обнаруживают по ..., например, с ионом кобальта Амидную группу открывают путем ... (подобно ...). Атомы серы обнаруживают путем ... Реакцию образования азокрасителя выполняют после ... путем ..., происходят реакции: ... От хлортиазиды отличают с помощью ... Количественное определение основано на ... с помощью реакций: ...
- 40.4. Хранят препарат по списку ... в ... банках, ... месте, чтобы исключить ... Применяют в качестве ... средства, так как препарат ... Он оказывает также ... эффект. Назначают ... при ... в дозах от ... до ... Диуретическим действием обладают производные ..., например ... и ..., их формулы: ...

Глава 41. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

41.1. Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из шестичленного гетероцикла тиазина (с расположенными в положении 1,4 атомами азота и серы) и двух ядер бензола:



тиазин



фенотиазин

Ранее фенотиазин применяли как антигельминтное средство и как антисептик при заболевании мочевых путей. Ввиду создания новых, более эффективных и менее токсичных средств в настоящее время фенотиазин сохранил свое значение только в ветеринарии как антигельминтное средство. В медицинской практике применяют краситель метиленовый синий, который представляет собой производное тионина (3,7-диаминофенотиазина).

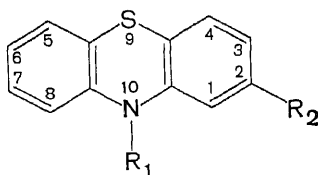
В 1945 г. работами ряда ученых, в том числе в нашей стране во ВНИХФИ Н. В. Савицкой, было установлено, что при замещении водорода у атома азота в положении 10 алкильными радикалами и в положении 2 хлором (и другими заместителями) образуются производные фенотиазина, обладающие противогистаминным, холинолитическим, седативным и нейролептическим действием.

Таким образом, среди фармакопейных препаратов — производных фенотиазина можно выделить две группы: алкиламинопроизводные фенотиазина и производные тионина (краситель метиленовый синий).

ПРЕПАРАТЫ — АЛКИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

Общая характеристика

41.2. Из большого числа синтезированных веществ этой группы в медицине применяют около 15, из них 5 включены в ГФ X (табл. 88). Общая формула препаратов производных фенотиазина:



Алкиламинопроизводные фенотиазина оказывают разностороннее влияние на центральную и периферическую нервную систему.

Таблица 88

Зависимость между химической структурой и действием алкиламинопроизводных фенотиазина (по ГФ X)

Название препарата	Заместители		Более выраженное фармакологическое действие
	R ₁	R ₂	
Пропразин	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	—	Нейролептическое
Дипразин	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	—	Противогистаминное (противоаллергическое)
Амипазин	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	—Cl	Нейролептическое
Хлоразин	$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	—Cl	Спазмолитическое (коронаросширяющее)
Трифтазин	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{10})-\text{N}(\text{CH}_3)$	—CF ₃	Нейролептическое

Исследования зависимости между химической структурой и фармакологическим действием алкиламинопроизводных фенотиазина показали, что в зависимости от характера заместителей в положении 10 и в положении 2 они проявляют в различной степени противогистаминную активность, седативное, спазмолитическое, нейролептическое или адrenomолитическое действие (см. табл. 88).

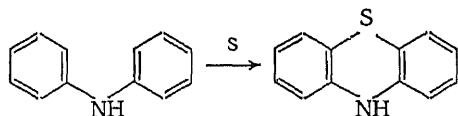
Следует учесть, что в табл. 88 указан тот фармакологический эффект, который более выражен у данного препарата, поскольку каждый из них проявляет в различной степени весь широкий спектр действия, присущий данной группе препаратов.

Однако представленные в табл. 88 данные наглядно свидетельствуют не только об особенностях химической структуры каждого препарата этой группы, но и о влиянии незначительных изменений в химической структуре на фармакологический эффект. Так, например, достаточно присоединить диметиламиногруппу не к 3-му, а к 2-му атому в пропильной группе, как препарат изменяет характер фармакологического действия (пропазин и дипразин). Замена метиленовой группы алкильного радикала на карбонильную, а метильных групп (диалкиламина) на этильные также резко меняет фармакологический эффект (аминазин и хлорацизин) и т. д.

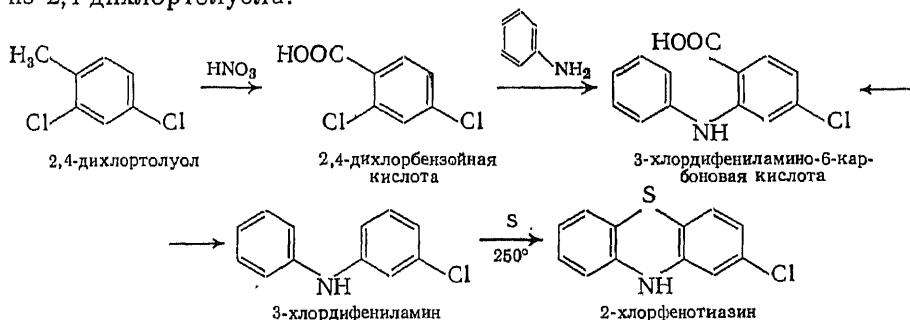
Синтез

41.3. Синтез алкиламинопроизводных фенотиазина состоит из трех стадий: получения фенотиозинового ядра, синтеза алкильного или арильного радикала и присоединения радикала к фенотиозиновому ядру (в положении 10).

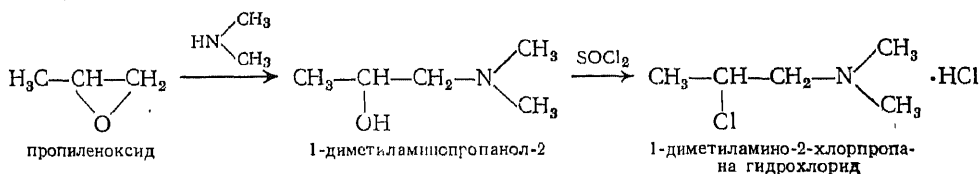
Необходимый для синтеза пропазина и дипразина фенотиазин получают путем сплавления дифениламина с серой при 250°C (катализатор хлорид алюминия):



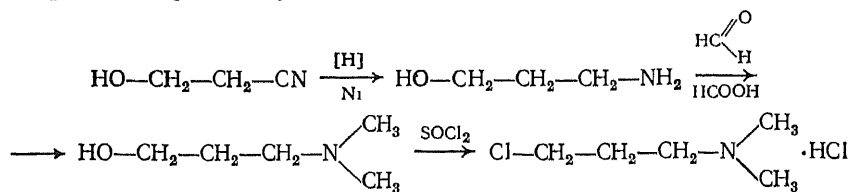
Для синтеза аминазина и хлорацизина предварительно получают 2-хлорфенотиазин. Во ВНИХФИ разработан синтез 2-хлорфенотиазина из 2,4-дихлортолуола:



Диалкиламиноалкильные соединения предварительно синтезируют из простых органических веществ. Например, необходимый для синтеза дипразина 1-диметиламино-2-хлорпропан получают по схеме:



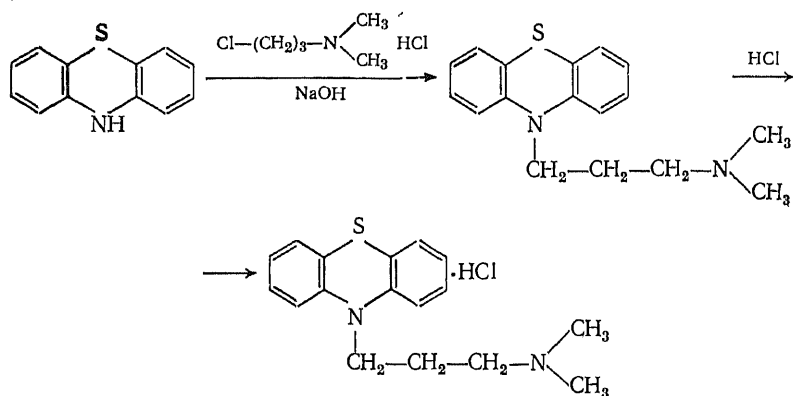
Для синтеза пропазина и аминазина необходим 3-диметиламинопропилхлорид, который получают по схеме:



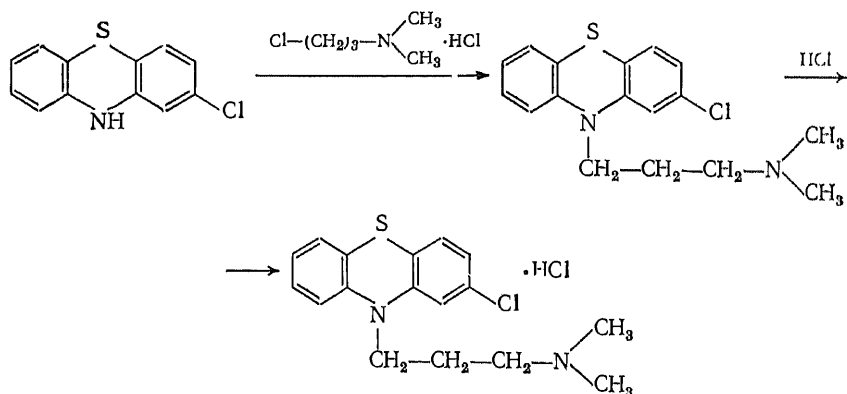
Аналогичным путем синтезируют и другие диалкиламиноалкилхлориды.

Присоединение диалкиламиноалкилхлоридов к фенотиазиновому ядру осуществляют путем замещения атома водорода в положении 10. Вначале образуется основание препарата, а затем гидрохлорид.

Пропазин синтезируют путем взаимодействия фенотиазина с гидрохлоридом 3-диметиламинопропилхлоридом (в присутствии едкого натра):



Аминазин получают по той же схеме из 2-хлорфенотиазина:

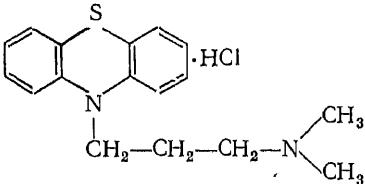
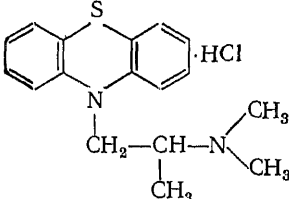
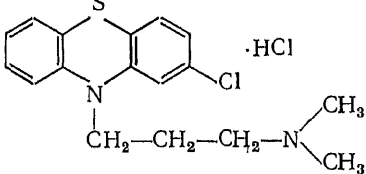
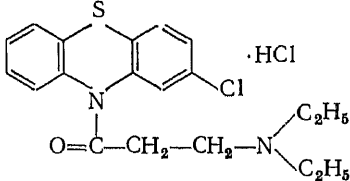
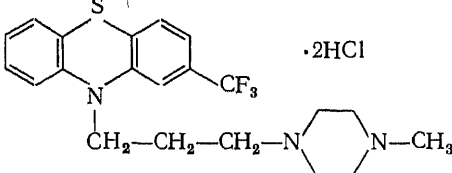


По аналогичным схемам получают и другие препараты этой группы.

Свойства

41.4. По физическим свойствам фармакопейные препараты представляют собой белые (или со слабым желтоватым, кремоватым, зеленовато-желтоватым оттенком) кристаллические вещества. Температура плавления препаратов колеблется в широком интервале (171—240 °С) (табл. 89).

Свойства препаратов — алкиламинопроизводных фенотиазина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Proprazinum — пропазин</p>  <p>10-(3'-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид (ГФ X, ст. 559)</p>	<p>Белый или со слабожелтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Температура плавления 176—181 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко — в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле</p>
<p>Diprazinum — дипразин</p>  <p>10-(2'-Диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид (ГФ X, ст. 228)</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 221—225 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко — в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Aminazinum — амиазаин</p>  <p>2-Хлор-10-(3'-диметиламинопропил)-фенотиазина гидрохлорид (ГФ X, ст. 48)</p>	<p>Белый или со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен. Температура плавления 194—198 °С</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко в спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире, бензоле</p>
<p>Chloracizinum — хлорацизин</p>  <p>2-Хлор-10-(3'-диэтиламинопропионил)-фенотиазина гидрохлорид (ГФ X, ст. 155)</p>	<p>Белый или с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Температура плавления 171—175 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле</p>
<p>Triphthazinum — трифтазин</p>  <p>2-Трифторметил-10-[3'-(1''-метилпиперазинил-4'')-пропил]-фенотиазина дигидрохлорид (ГФ X, ст. 700)</p>	<p>Белый или слегка зеленовато-желтоватый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 232—240 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и бензоле</p>

Как и многие другие гидрохлориды органических оснований, они легко растворимы в воде, растворимы в спирте, практически нерастворимы в эфире и бензоле.

Характерным химическим свойством этой группы препаратов является способность очень легко окисляться. Поэтому на свету они темнеют (аминазин, трифтазин) или приобретают красное (хлорацизин), сине-зеленое (пропазин) окрашивание. Особенно легко окисляются растворы препаратов.

Испытание на подлинность и доброкачественность

41.5. Способность препаратов легко окисляться с образованием окрашенных продуктов широко используется при испытаниях их подлинности. Для этого в качестве окислителей могут быть использованы бромная вода, азотная кислота, хлорид окисного железа, перекись водорода, концентрированная серная кислота. Реакции эти в большинстве своем малоспецифичны. Все препараты образуют продукты окисления, имеющие красное, вишнево-красное, красно-оранжевое, малиновое окрашивание.

Более специфичным из перечисленных реактивов является бромная вода (табл. 90), которую ГФХ рекомендует для испытания подлинности и отличия друг от друга препаратов этой группы (раствор препарата нагревают до кипения с бромной водой).

Таблица 90

Цветные реакции алкиламинопроизводных фенотиазина с бромной водой

Название препарата	Результаты реакции
Пропазин	Прозрачный буровато-красный раствор
Дипразин	Мутный темно-вишневый раствор со взвешенным осадком
Аминазин	Прозрачный светло-малиновый раствор
Хлорацизин	Прозрачный розовый раствор
Трифтазин	Вначале коричневый, а затем бледно-розовый раствор

ГФХ рекомендует для испытания на подлинность реакции и с некоторыми другими окислителями. Азотная кислота образует окрашенные в красный цвет продукты взаимодействия с дипразином и аминазином. Концентрированная серная кислота в отличие от других препаратов с трифтазином образует желеобразный осадок.

Помимо окислителей, для испытания подлинности (по ГФХ) используют и другие реактивы. Так, хлорацизин при взаимодействии с раствором нитропруссиды натрия образует белый маслянистый осадок. Трифтазин с раствором пикриновой кислоты выделяет пикрат, имеющий стабильную температуру разложения (240—243 °С). Пикраты могут образовывать и другие препараты этой группы.

Общим фармакопейным испытанием на производные фенотиазина является реакция осаждения оснований препаратов при действии раствором едкого натра (основание выпадает в виде белого осадка). Осадок отфильтровывают и в фильтрате обнаруживают хлориды по реакции с раствором нитрита серебра (с. 18). Это испытание является общим для многих гидрохлоридов органических оснований.

Более объективным (чем цветные реакции и реакции осаждения) является использование спектрофотометрии в УФ-области для испытания подлинности препаратов этой группы. ГФХ рекомендует устанавливать удельный показатель поглощения при испытании трифтазина

(0,001% раствор препарата в 0,01 н. растворе соляной кислоты при длине волны 256 нм).

41.6. Наиболее важными испытаниями на доброкачественность является установление предельного содержания в препаратах примесей исходных продуктов синтеза. ГФ X рекомендует проводить испытания на наличие примеси фенотиазина (в пропазине и дипразине) и хлорфенотиазина (в аминазине). Испытания основаны на извлечении примесей бензолом (в котором нерастворимы препараты) и сравнении с эталоном их продуктов взаимодействия с бромной водой.

Другие органические примеси обнаруживают в аминазине с помощью бумажной хроматографии (по отсутствию пятна на линии старта после обработки высушенной хроматограммы реактивом Драгендорфа).

Кроме того, все препараты этой группы подвергают испытанию на избыточную кислотность (учитывая, что для получения гидрохлоридов основания препаратов обрабатывают соляной кислотой).

Количественное определение

41.7. Количественное определение алкиламинопроизводных фенотиазина по ГФ X выполняют методом титрования в неводных растворителях (с. 130). В качестве растворителей используют ацетон (пропазин, дипразин, аминазин) или безводную уксусную кислоту (хлорацизин, трифтазин). Все препараты представляют собой гидрохлориды органических оснований, отличающиеся довольно высокой степенью диссоциации даже в неводной среде. Поэтому для связывания хлористого водорода к раствору навески добавляют раствор ацетата ртути, который подавляет диссоциацию. Во всех случаях титрантом является 0,1 н. раствор хлорной кислоты. Индикатором при использовании в качестве растворителя ацетона служит метиловый оранжевый, а в случае безводной уксусной кислоты — кристаллический фиолетовый.

Определить содержание препаратов можно общим методом количественного анализа солей органических оснований путем нейтрализации 0,1 н. водным раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин). Для извлечения выделяющегося органического основания добавляют хлороформ. Титрование ведут в водно-спиртовой среде.

Хранение

41.8. Хранят препараты — алкиламинопроизводные фенотиазина по списку Б. При хранении следует учитывать физические и химические свойства препаратов, в частности их гигроскопичность и способность легко окисляться. Вот почему ГФ X рекомендует хранить пропазин, дипразин и аминазин (как более гигроскопичные и легко окисляющиеся) в банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте. Хлорацизин и трифтазин следует хранить в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Необходимо учитывать, что при хранении вследствие окисления препараты изменяют свою окраску.

Препараты алкиламинопроизводные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую. При этом они вызывают контактные осложнения (зуд и отечность слизистых, кожи рук, папулезные высыпания, снижение артериального давления, состояние депрессии и т. д.). Поэтому следует строго соблюдать технику безопасности в работе с препаратами, исключая возможность их попадания на кожу и слизистые. Работать с препаратами не-

обходимо под тягой в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой (без мыла) слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований препаратов

Применение

41.9. Большинство алкиламинопроизводных фенотиазина оказывают седативное, нейролептическое, спазмолитическое, адренолитическое, а также успокаивающее действие при состояниях возбуждения (антипсихотический эффект). Кроме того, они проявляют противогистаминную активность, усиливают действие наркотиков, снотворных, болеутоляющих и местноанестезирующих веществ.

Как было указано выше, в зависимости от химической структуры у каждого из препаратов в большей степени выражено то или иное фармакологическое действие (см. табл. 88).

Пропразин, аминазин и трифтазин оказывают нейролептическое и седативное (антипсихотическое), а также противорвотное действие.

У дипразина более выражена сильная противогистаминная активность. Кроме того, он проявляет седативный и противорвотный эффект.

Хлорацизин является спазмолитическим (коронарорасширяющим), антиаритмическим и м-холинолитическим средством. В отличие от других препаратов он не оказывает нейролептического действия, но обладает умеренной противогистаминной активностью.

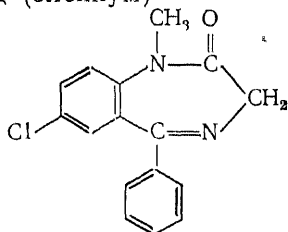
Данные, приведенные в табл. 91, дают наглядное представление о том, каким путем может быть введен тот или иной препарат и каковы его высшие дозы. Для трифтазина ГФ X не приводит высших доз. Средние терапевтические дозы этого препарата, разовая 0,001—0,01 г, суточная 0,04 г (внутри).

Таблица 91

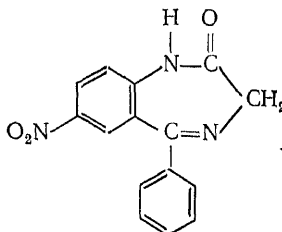
Высшие дозы алкиламинопроизводных (в граммах) фенотиазина по ГФ X

Название препарата	Пути введения					
	внутри		внутримышечно		внутривенно	
	разовая	суточная	разовая	суточная	разовая	суточная
Пропразин	0,25	2,0	0,15	1,2	—	—
Дипразин	0,075	0,5	0,05	0,25	—	—
Аминазин	0,3	1,5	0,15	1,0	0,05	0,25
Хлорацизин	0,05	0,15	—	—	—	—

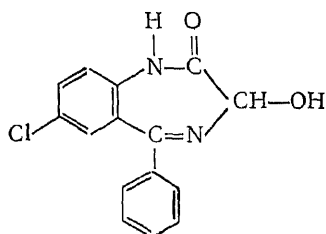
Среди других седативных и нейролептических средств очень эффективным оказались полученные в 60-х годах производные бензодиазепина. Они относятся к числу малых транквилизаторов, оказывают успокаивающее действие на центральную нервную систему, обладают противосудорожным и снотворным эффектом. Наиболее широкое применение из этой группы препаратов нашли диазепам (седуксен), нитразепам (эуноктин), оксазепам (тазепам), хлордиазепоксид (элендум).



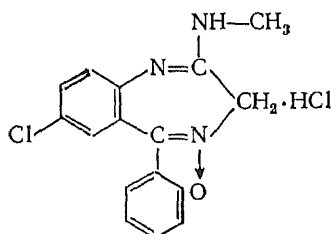
диазепам
(7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-2-он)



нитразепам
(7-нитро-1,3-дигидро-5-фенил-1H-1,4-бензодиазепин-2-он)



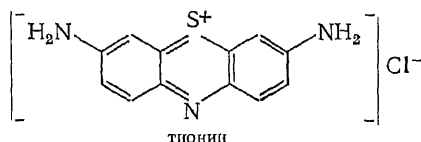
оксазепам
(7-хлор-1,3-дигидро-3-окси-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин-2-ол)



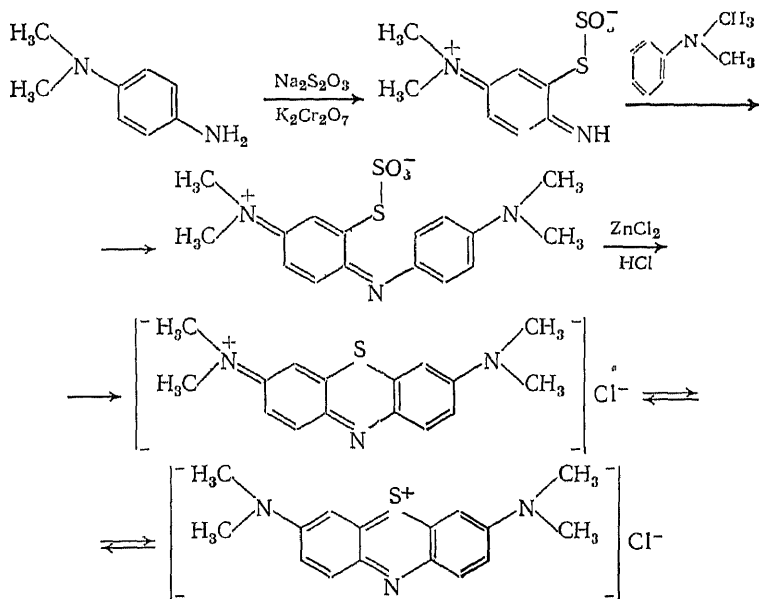
хлордiazепоксид
(7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксигидрохлорид)

ПРЕПАРАТЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОНИНА

41.10. Из производных тионина в медицине применяют краситель метиленовый синий.



Метиленовый синий или метиленовый голубой был синтезирован впервые в 1876 г. Каро. В настоящее время его получают окислением диметил-*p*-фенилендиамин (бихроматом калия) в присутствии тиосульфата натрия или сероводорода. Окисленный продукт затем взаимодействует с диметиланилином:



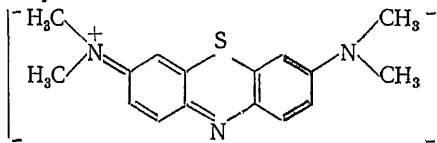
Метиленовый синий может существовать в виде *para*- и *ortho* хиноидной форм. Принято считать, что препарат метиленовый синий представляет собой аммониевую соль, т. е. имеет *пара*хиноидную структуру.

41.11. Несмотря на темно-зеленую окраску кристаллов, препарат назван метиленовым синим потому, что его водные растворы в зависимости от концентрации имеют синий или голубой цвет. Растворимость препарата в воде и в органических растворителях очень мала (табл. 92).

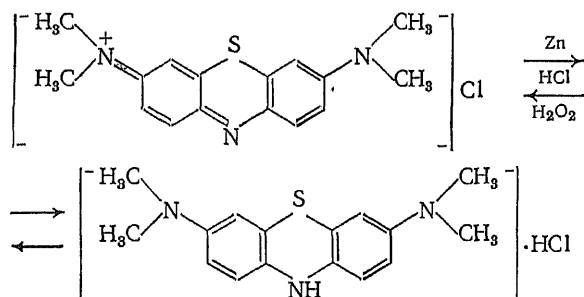
Характерным для метиленовой сини является наличие окислительно-восстановительных свойств, которые используются как для его испытаний, так и для применения в медицинской практике.

Таблица 92

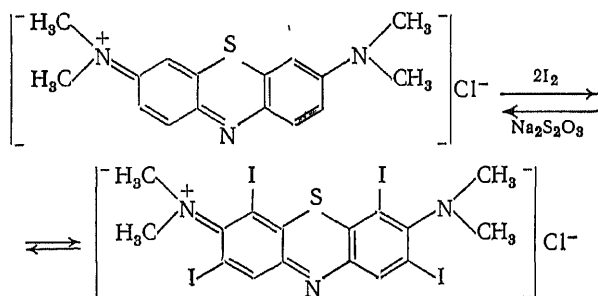
Свойства препарата метиленового синего

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Methylenum coeruleum — метиленовый синий</p>  <p>N,N,N',N'-Тетраметилтионина хлорид (ГФ X, ст. 407)</p>	<p>Темно-зеленый кристаллический порошок или темно-зеленые с блеском кристаллы</p>	<p>Трудно растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>

41.12. Подлинность препарата устанавливают с помощью реакций восстановления и последующего окисления. Подкисленный раствор препарата при взаимодействии с цинковой пылью обесцвечивается. Обесцвеченная жидкость при стоянии на воздухе или при добавлении окислителя (перекиси водорода) вновь приобретает синее окрашивание:



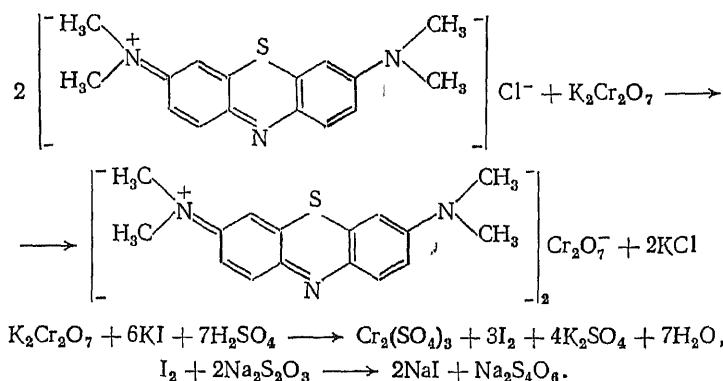
При действии на раствор препарата 0,1 н. раствором йода появляется коричневое окрашивание и выпадает темно-коричневый осадок, так как образуется тетраидпроизводное. От последующего добавления 0,1 н. раствора тиосульфата натрия вновь восстанавливается синее окрашивание раствора.



Эти реакции ГФ X рекомендует для испытания подлинности препарата. Реакция с йодом может быть также применена для количественного определения (осадок отфильтровывают, а в фильтрате устанавливают количество несвязанного титрованного раствора йода).

По ГФ X количественное определение метиленового синего основано на реакции осаждения бихроматом калия. Нерастворимый в воде бих-

ромат метиленового синего отфильтровывают, а избыток бихромата калия определяют йодометрическим методом:



41.13. Хранят метиленовый синий в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света, чтобы не допустить окисления или восстановления.

Применяют метиленовый синий как антисептическое средство (наружно в виде 1—3% спиртового раствора и для промывания мочевых путей в виде 0,02% водного раствора). Иногда назначают внутрь при урологических заболеваниях по 0,1 г. Наличие окислительно-восстановительных свойств у метиленового синего обуславливают его использование в качестве антидота при отравлениях некоторыми метгемоглобинобразующими веществами, например цианидами, окисью углерода, нитритами, анилином и др. При внутривенном введении 1% раствора препарата в воде или в 25% растворе глюкозы («хромосмон») метгемоглобин вновь восстанавливается в гемоглобин.

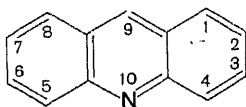
Текст-задание

- 41.1. Фенотиазин — ... система, состоящая из ..., его формула: ... Фенотиазин применяли как ..., однако ввиду ..., он сейчас используется только Из соединений фенотиазина ... применяют краситель ... (производное ...). В ... работах ... установлено ... действие производных ..., имеющих заместители в положениях В ГФ X включены две группы производных фенотиазина: ... и ...
- 41.2. Из многих синтезированных ... производных фенотиазина применяют около ..., а в ГФ X включено ... Их общая формула: ... Они оказывают ... действие на ... В зависимости от .. они проявляют ... активность.
Установлена зависимость между ... и структурой Строение ... радикалов: ... оказывает влияние на ... (написать формулу каждого препарата: ...). Следует учитывать, что все препараты проявляют ... действие, однако у каждого из них ... Незначительные изменения в структуре приводят к ... Например, ...
- 41.3. Синтез ... производных фенотиазина состоит из ... стадий: ... Фенотиазин получают путем ... по схеме: 2-Хлорфенотиазин синтезируют способом, разработанным во ... из ... по схеме: ... Диалкиламиноалкильные соединения синтезируют из ... Например, для синтеза дипразина получают ... по схеме: ..., а для синтеза пропазина и аминазина получают ... по схеме: ... Присоединяют ... к ... ядру путем Вначале получают ..., а затем ... Например, пропазин синтезируют из ... и ... по схеме: ..., а аминазин по той же схеме из ...
- 41.4. В ГФ X включены препараты пропазин (...), дипразин (...), аминазин (...), хлорацизин (...), трифтазин (...), их химические формулы: ..., рациональные названия ... По физическим свойствам они представляют ... (или с ... оттенком) ... вещества. Температура плавления Подобно ... они легко растворимы в ..., растворимы в ..., практически нерастворимы в Характерным ... свойством препаратов является ..., поэтому под действием ... они приобретают ..., особенно ... растворы.
- 41.5. Способность препаратов ... используют для В качестве окислителей ... применяют ... Эти реакции мало ..., образуются продукты реакции, окрашенные в Более специфичным из реактивов ... является ГФ X рекомендует этот реактив для ..., так как образуются продукты реакции ... Из окислителей

- ГФ Х рекомендует также в качестве реактивов ... и ..., которые образуют ... Из других реактивов для установления подлинности хлорацизина используют ... (образуется ..), а трифтазин идентифицируют по образованию ..., которые дают и Общим ... испытанием на ... является реакция осаждения ... под действием ... (выпадает ...), в фильтрате обнаруживают ... реакцией: ... Более объективным (чем ..) является метод .., который ГФ Х рекомендует для ...
- 41.6. Доброкачественность устанавливают по ..., например, в пропазине и дипразине обнаруживают ..., а в аминазине — ..., используя реакцию с .. после Другие примеси в аминазине обнаруживают методом ... после обработки Препараты испытывают на избыточную ..., учитывая, что для получения ... основания препаратов обрабатывают ...
- 41.7. Количественное определение препаратов .. по ГФ Х выполняют методом ... Растворителем служат ... (в случае ...) и ... (в случае...). Так как препараты представляют ... и отличаются ..., то к раствору навески добавляют ..., который подавляет Титрантом служит ..., индикатором .. (в случае ...) и ... (в случае...). Определение можно также выполнить общим для ... методом ... (индикатор ...) в присутствии ... в ... среде.
- 41.8. Хранят препараты ... по списку Б, с учетом их ... свойств, в частности ... Пропазин, дипразин и аминазин (как более ...) хранят в .. банках, в ... месте. Хлорацизин и трифтазин хранят ... таре, предохраняющей от При хранении, вследствие ... препараты могут Препараты .. обладают способностью проникать в ... через ..., вызывая ... в виде ... Поэтому, работая с препаратами, необходимо строго соблюдать ..., не допуская Работать нужно .., после работы следует ..., чтобы не произошло ...
- 41.9. Большинство препаратов — производных .. оказывают ... действие при состояниях ... (... эффект), а также ... активность. Они усиливают действие ... веществ. В зависимости от ... у каждого препарата выражено ... действие. Пропазин, аминазин и трифтазин оказывают ... действие. У дипразина выражено ... действие, а хлорацизин проявляет ... и в отличие от ... обладает ..., но не оказывает ... действия. Высшие дозы препаратов зависят от ... структуры и путей У пропазина и аминазина они составляют ..., дипразина и хлорацизина Трифтазин назначают ... по В последние годы получены препараты производные бензодазепина, оказывающие ... действие на Среди них ..., формулы которых ...
- 41.10. Производным тионина (его формула ...) является краситель ..., который применяют в Он синтезирован ... в Получают метиленовый синий путем ... по схеме: Метиленовый синий может существовать в ... или ... формах. Препарат представляет ... соль, т. е. имеет ... структуру, его формула: ..., рациональное название ...
- 41.11. Метиленовый синий (...), несмотря на кажущееся несоответствие ... (он представляет ... порошок или ... кристаллы), назван так потому, что в ... растворах имеет ... окраску в зависимости от Растворимость его ... как в ..., так и в Характерными для препарата являются ... свойства, которые используют при ... и для ...
- 41.12. Подлинность препарата устанавливают с помощью реакций Раствор препарата при восстановлении ... обесцвечивается, а при последующем добавлении ... вновь ... по схеме: При действии на раствор препарата ... раствором йода появляется ... и выпадает ... вследствие образования ... При последующем добавлении ... происходит ... по схеме: Эту реакцию можно применить для ... (в фильтрате устанавливают ...). По ГФ Х количественное определение основано на ... и происходит с помощью реакций: ...
- 41.13. Хранят препарат в ... таре, предохраняя от ..., чтобы избежать Применяют как ... средство (наружно, в виде ...). Иногда назначают внутрь ... по Учитывая наличие ... свойств, используют как ... при ..., например ... Вводят ... в виде При этом происходит процесс ...

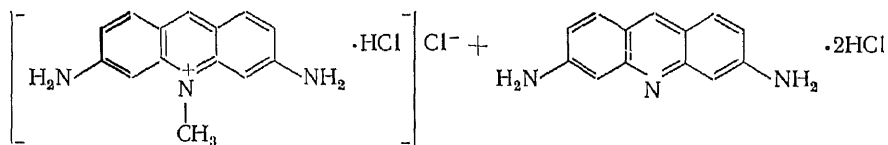
Глава 42. ПРОИЗВОДНЫЕ АКРИДИНА

42.1. Акридин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из ядра пиридина и двух бензольных циклов. Его можно также рассматривать как конденсированную систему хинолина и бензола.



Акридин содержится в небольших количествах в каменноугольной смоле и может быть синтезирован из дифениламина.

Еще в 1890 г. П. Эрлихом был синтезирован трипафлавин (смесь гидрохлорида 3,6-диамино-10-метилакридиний-хлорида и дигидрохлорида 3,6-диаминоакридина):



Этот препарат обладает антисептическим и противотрипаносомным действием. Он включен в ГФ X, но применяется главным образом в ветеринарной практике.

В 1912 г. был синтезирован препарат этакридин (риванол) — очень активное антисептическое средство, не потерявшее своего значения до настоящего времени.

Оказалось, что производные акридина обладают не только антисептическим действием. В 1932—1936 гг. были синтезированы ряд производных 9-аминоакридина, которые обладали высокой химиотерапевтической активностью в отношении возбудителей малярии. Предпосылкой для проведения этих исследований явилось сходство в химической структуре акридина и хинолина. Последний, как известно, является составной частью молекулы алкалоида хинина, обладающего противомаларийным действием.

Закономерности в зависимости между противомаларийной активностью и химической структурой акридиновых производных подобны производным хинолина (стр. 294) и в основном сводятся к следующему:

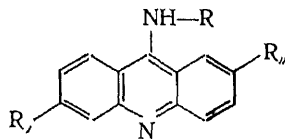
1. Противомаларийное действие присуще 9-аминопроизводным акридина. К аминогруппе должна быть присоединена аминоалкильная группа.

2. Наименьшей токсичностью и более активным противомаларийным действием обладают гомологи с четырьмя атомами углерода в боковой цепи.

3. Активность повышается, если у производных акридина в положении 2 расположена метоксильная группа, а в положении 6 — хлорили циангруппа.

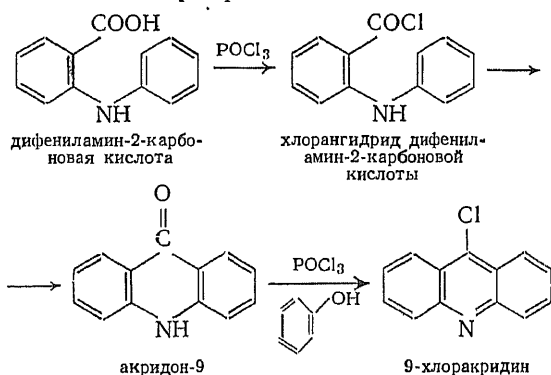
На основании указанных теоретических предпосылок было синтезировано большое количество производных акридина, обладающих противомаларийным действием. Из них наиболее активным оказался акрихин.

42.2. В медицинской практике из производных акридина чаще всего применяют этакридин и акрихин, общая формула которых:

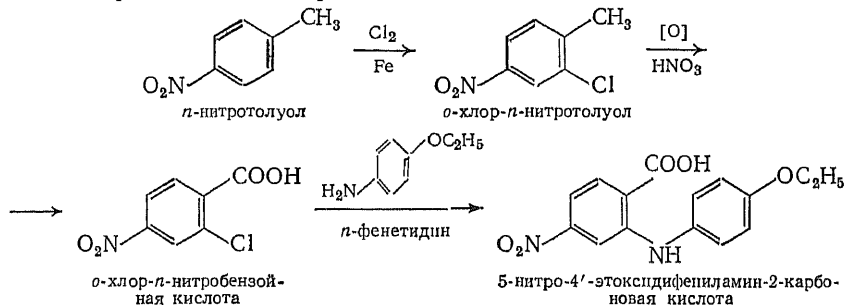


Известны различные способы синтеза производных акридина. Оригинальный способ был предложен во ВНИХФИ в 1933 г. проф. О. Ю. Магидсоном и А. М. Григоровским. Сущность этого способа заключается в предварительном синтезе производных 9-хлоракридина действием на дифениламин-2-карбоновые кислоты избытком хлорокиси фосфора. Производные 9-хлоракридина являются основой получения

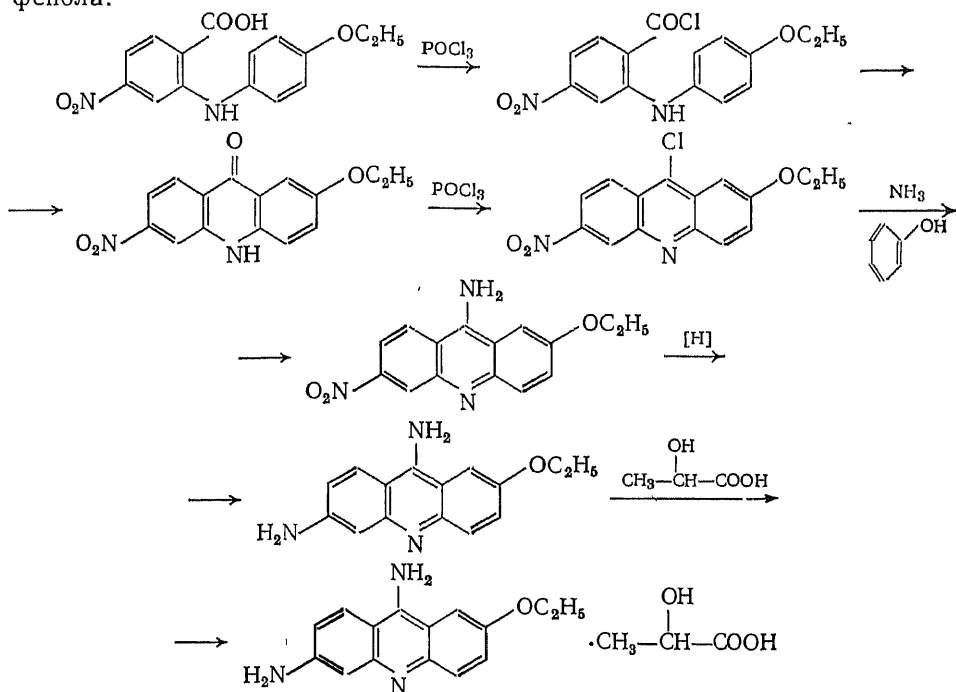
многих производных акридина (в том числе этакридина и акрихина).
Общая схема синтеза 9-хлоракридина заключается в следующем:



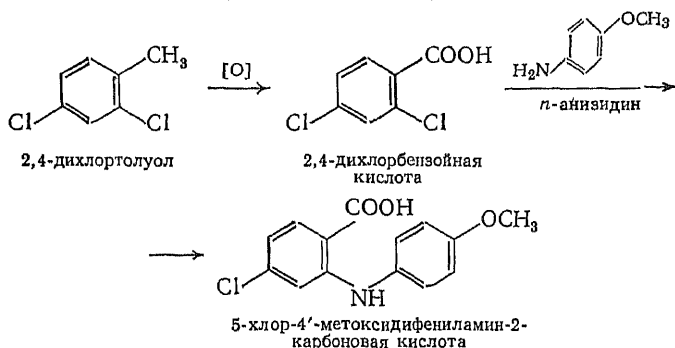
Синтез этакридина состоит из двух стадий. Вначале получают производное дифениламин-2-карбоновой кислоты:



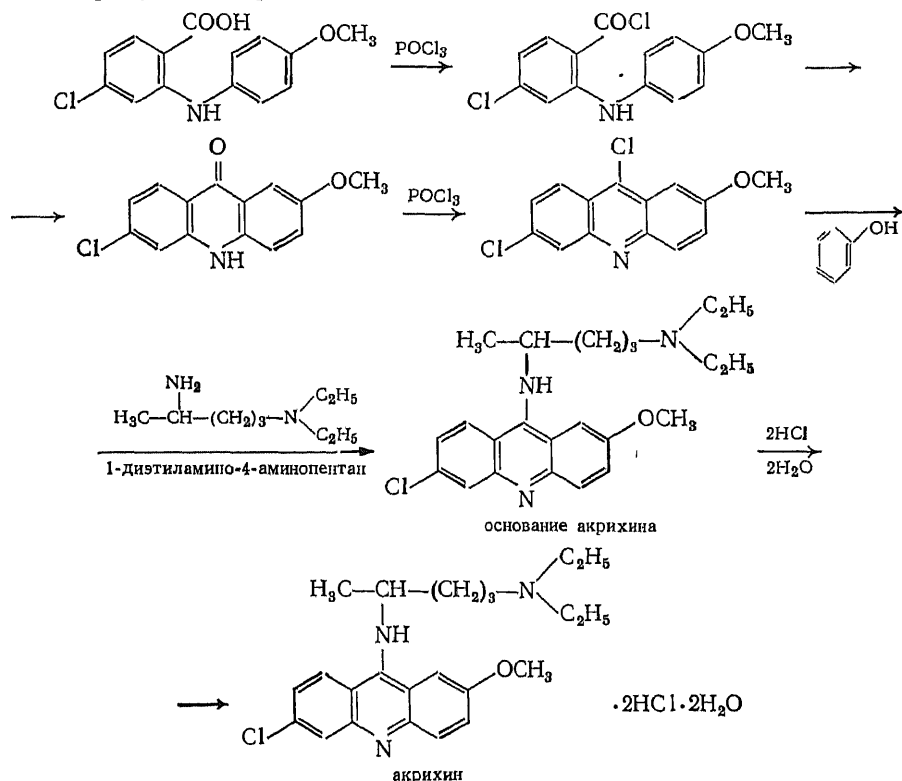
Затем получают этакридин по способу, предложенному О. Ю. Магидсоном и А. М. Григоровским. Образовавшееся производное 9-хлоракридина подвергают аминированию в безводной среде в присутствии фенола:



Синтез акрихина также состоит из двух стадий. Первая стадия — синтез 5-хлор-4'-метоксидифениламин-2-карбоновой кислоты:



Вторая стадия синтеза акрихина также выполняется способом О. Ю. Магидсона и А. М. Григоровского, с последующим аминированием в присутствии фенола:

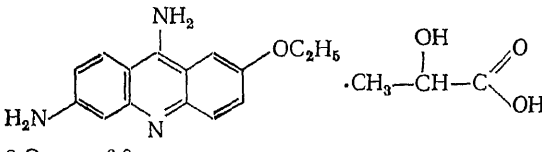
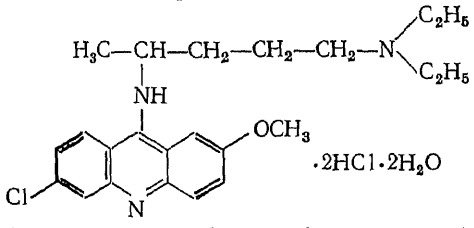


42.3. По физическим свойствам этакридина лактат и акрихин (как и другие производные акридина) — желтые мелкокристаллические порошки, без запаха, горького вкуса, растворимые в воде и спирте (в различных соотношениях), нерастворимые в эфире (см. табл. 93).

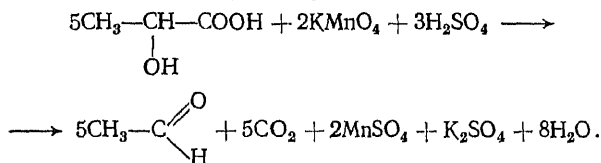
Водные растворы препаратов флюоресцируют. Это свойство ГФ Х рекомендует для установления подлинности этакридина лактата и акрихина.

Препараты можно также идентифицировать по реакциям с йодом и йодидом. Так, этакридина лактат с 0,1 н раствором йода образует синезеленый осадок, растворимый в спирте, а акрихин с раствором йодида калия дает желтый осадок.

Свойства препаратов — производных акридина

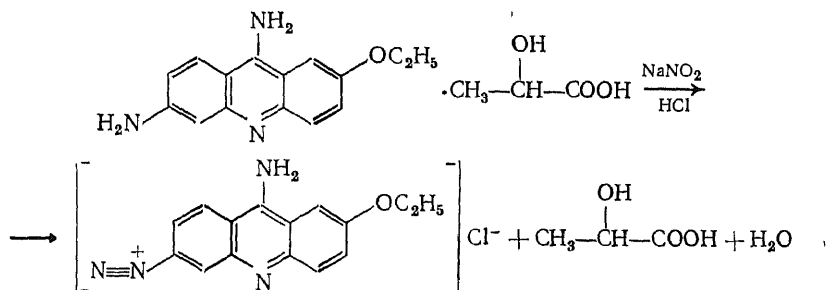
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Aethacridini lactas — этакридина лактат</p>  <p>2-Этокси-6,9-диаминоакридина лактат (ГФ X, ст. 27)</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 118—122 °С</p>	<p>Мало растворим в воде и спирте, легко — в горячей воде, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Acrichinum — акрихин</p>  <p>2-Метокси-6-хлор-9-(1'-метил-4'-диэтиламинобутиламино)-акридина дигидрохлорид (ГФ X, ст. 22)</p>	<p>Желтый мелкокристаллический порошок горького вкуса. Температура плавления 248—250 °С</p>	<p>Растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>

Кислоты, связанные с основаниями препаратов, открывают следующим образом. Для обнаружения молочной кислоты в этакридина лактате основание препарата осаждают (раствором едкого натра), а к подкисленному фильтрату прибавляют раствор перманганата калия. Последний обесцвечивается при нагревании:



Связанную соляную кислоту в акрихине обнаруживают после добавления к раствору препарата азотной кислоты. Азотнокислая соль основания акрихина нерастворима в воде (желтое кристаллическое вещество). Фильтрат дает положительную реакцию на ион хлора.

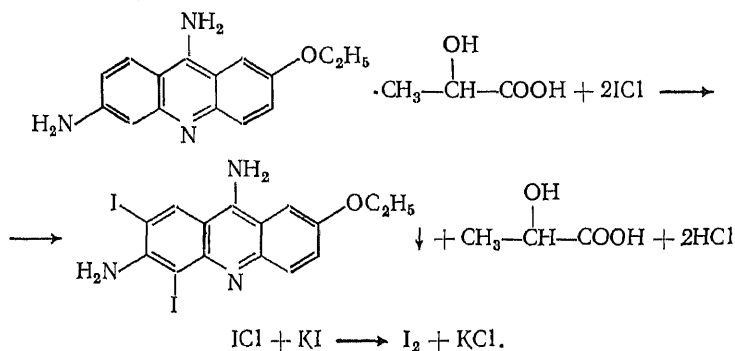
Специфичной для этакридина лактата является реакция с нитритом натрия в кислой среде. П. Н. Ивахненко и К. Н. Багдасаровым установлено, что образуется вишнево-красного цвета диазосоединение за счет диазотирования аминогруппы в положении 6.



Теми же авторами предложен способ фотоколориметрического определения этакридина лактата на основе этой реакции.

42.4. При испытании доброкачественности препаратов более тщательному контролю подвергают акрихин, так как он в значительных дозах применяется внутрь. Акрихин испытывают на установление предельного содержания примеси свободной кислоты (рН 2% раствора должна быть равна 3,5—5,0), посторонних красящих веществ, а также фенола (в присутствии которого выполняют синтез). Примесь фенола определяют броматометрическим методом в щелочном извлечении. Она не должна превышать 0,03%.

Количественное определение этакридина лактата выполняют обратным йодохлорометрическим методом. Этакридин осаждают 0,1 н. раствором йодмоноклорида, осадок 5,7-дйодэтакридина отфильтровывают, к фильтрату добавляют йодид калия и выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия.



Количественное содержание акрихина определяют точно так же, как метиленового синего (с. 329) по образованию бихромата акрихина. Избыток 0,1 н. раствора бихромата калия затем устанавливают йодометрически.

Определить содержание акрихина в препарате можно также методом нейтрализации в присутствии эфира, который извлекает выделяющееся основание (индикатор фенолфталеин).

42.5. Хранят этакридина лактат и акрихин по списку Б в хорошо закупоренной таре. Акрихин и растворы этакридина лактата следует предохранять от действия света, так как они разлагаются, меняя при этом свою окраску.

Применяют этакридина лактат главным образом наружно в качестве антисептического средства в виде 0,05—0,2% растворов в хирургической, гинекологической, урологической, дерматологической, оториноларингологической, офтальмологической практике. Очень редко назначают внутрь. Высшие дозы: разовая 0,05 г, суточная 0,15 г.

Акрихин применяют в качестве противомалярийного средства для лечебных и профилактических целей. Подобно хинину он воздействует на бесполое формы малярийного плазмодия. Лечение малярии осуществляют по особой схеме циклами (по 0,3 г препарата в сутки), сочетая с плазмоцидом. Высшие дозы: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.

Акрихин также назначают как противоглистное средство (до 1 г однократно) и для лечения некоторых заболеваний кожи (красной волчанки, псорпаза и др.) в виде 5% раствора в 1% растворе новокаина.

Текст-задание

- 42 1. Акридин — .. система, состоящая из ... или из .., его формула ... Акридин содержится в .., синтезируют его из .. Он представляет ..., растворы обла- дают В был синтезирован . препарат . (смесь ..), химическая структура

которого: ... Он обладает ... действием, включен в ГФ Х, но применяется только в ... В ... синтезирован ... — активное ... средство. Позднее в ... были синтезированы производные ..., обладавшие ... Предпосылкой для их синтеза явилось сходство ...

Основные закономерности в зависимости между ... и ... состоят в следующем: ... Установление их позволило ..., наиболее активным из них оказался ...

42.2. Этакридин и акрихин имеют общую формулу: ... Оригинальный способ синтеза производных ... предложен ... Вначале получают ... путем ... по схеме: ..., а затем ..., по схеме: ...

42.3. Препараты ... (...) и ... (...) представляют собой ..., их формулы: ..., рациональные названия ... По свойствам это (как и ...) ... порошки, без ..., вкус ..., растворимые в .., нерастворимые в ... Водные растворы обладают ..., что ГФ Х использует для ... Характерные реакции дают препараты с ... Этакридина лактат с ... образует ..., а акрихин с ... дает ... Связанную ... кислоту в этакридине лактате обнаруживают путем ... по реакции: ... после ... В акрихине ... кислоту обнаруживают после осаждения ..., а в фильтрате открывают ... Этакридина лактат дает ... реакцию с ... в ... среде. Реакция предложена ... происходит она по схеме: ... с образованием ... На этой реакции основан способ ..., разработанный ...

42.4. Доброкачественность акрихина устанавливают по содержанию примесей ... Примесь фенола обнаруживают ... методом. Количественно этакридин лактат определяют ... методом с помощью реакций: ... Акрихин определяют аналогично ... с помощью реакций: ... или методом ... в присутствии ..., который ... (индикатор ...).

42.5. Хранят ... по списку ... в таре. Акрихин и ... необходимо предохранять от ..., так как они ... Применяют этакридина лактат ... как ... средство в виде ... в ... практике. Редко назначают ... Высшие дозы ... Акрихин применяют в качестве ... средства для ... целей. Он воздействует на ... Лечение осуществляют ... (назначают по ..., сочетают с ...). Высшие дозы ... Назначают также как ... средство и для лечения ... в виде ...

III. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

АЛКАЛОИДЫ

Глава 43. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ И АНАЛИЗА АЛКАЛОИДОВ

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИМИИ АЛКАЛОИДОВ

43.1. Алкалоиды — азотсодержащие органические основания, встречающиеся чаще всего в растениях и, как правило, обладающие активным биологическим действием. К числу алкалоидов не относятся аминокислоты и белки.

Предполагают, что алкалоиды в растениях играют роль своего рода биологических катализаторов. Процесс образования алкалоидов в растениях окончательно не раскрыт. По-видимому, в их биосинтезе участвуют белки, аминокислоты, углеводы.

Алкалоидсодержащие растения издавна применялись в народной медицине. В конце XVIII века ряд ученых (Фуркруза, Бомэ, Дерози) предпринимали попытки извлечения алкалоидов из растений. Однако получение и исследование индивидуальных алкалоидов начинается свою историю с 1804 г., когда французский фармацевт Сеген выделил из опиума неочищенный морфин. Немецкий фармацевт Сертюрнер в 1806 г. получил морфин в чистом виде и изучил его свойства.

Одним из первых русских исследователей алкалоидов был профессор Харьковского, а затем Дерптского университета Ф. И. Гизе, который в 1814—1815 гг. выделил хинин. Впоследствии в 1820 г. этот алкалоид был изучен французскими химиками Пельтье и Кавенту, которыми открыты в 1818 г. также алкалоиды стрихнин и бруцин.

Указанные открытия положили начало широким исследованиям в области алкалоидов, в результате которых были выделены кофеин, никотин, конинин, атропин, кодеин и др.

Большая заслуга в проведении этих исследований принадлежит отечественным ученым. В 1842 г. А. А. Воскресенским был открыт алкалоид теобромин, в 1847 г. академик Петербургской Академии наук Ю. Ф. Фритче выделил гармин. Важная роль в исследовании структуры алкалоидов принадлежит созданной А. М. Бутлеровым теории химического строения органических соединений. Работая вместе со своим учеником А. Н. Вышнеградским над исследованием алкалоидов, выделенных из коры хинного дерева, А. М. Бутлеров установил наличие хинолина в молекуле хинина, а А. Н. Вышнеградский высказал гипотезу о том, что все алкалоиды являются производными пиридина и хинолина. Несмотря на то что эта гипотеза оказалась не совсем верной, она способствовала открытию новых алкалоидов и разработке новых способов синтеза производных пиридина. Первый синтез алкалоида конинина был осуществлен в России в 1881 г.

В 1879 г. русский химик В. Подвысоцкий исследовал алкалоид эметин, выделенный из корня ипекакуаны. Фармакологическое действие эметина было изучено Н. Н. Токаревым в 1895 г.

Одной из первых фундаментальных работ, в которой обобщались сведения об алкалоидах, была изданная магистром фармации Казанского университета Е. А. Шацким в 1889 г. монография «Учение о растительных алкалоидах». Вскоре после этого вышла в свет книга К. Рябниина «Алкалоиды».

43.2. Несмотря на значительный вклад русских ученых в исследование химии алкалоидов производство их в России практически не осуществлялось до начала первой мировой войны, а потребность покрывалась за счет импорта. Только в 1915 г. профессором А. Е. Чичибабинным совместно с В. М. Родионовым, Н. Г. Пацуковым и др. было налажено промышленное производство алкалоидов опия, тропановых, пуриновых и некоторых других алкалоидов. В 1917 г. был пущен первый в России алкалоидный завод.

Значительно активнее продолжались исследования в области алкалоидов после Великой Октябрьской революции. Большую роль в этом отношении сыграло создание таких научных центров, как Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт имени С. Орджоникидзе (ВНИХФИ), Всесоюзный институт лекарственных растений (ВИЛР), Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (ХНИХФИ). Крупные исследования в области опийных алкалоидов проведены В. М. Родионовым, С. И. Каневской.

Новое направление в области химии алкалоидов создано в СССР Александром Павловичем Ореховым (1881—1939). На базе открытого в 1928 г. Алкалоидного отдела ВНИХФИ он организовал планомерное исследование растений, произрастающих в СССР, на содержание алкалоидов. Основываясь на материалах ежегодных ботанических экспедиций, руководимых П. С. Массажетовым, академик А. П. Орехов вместе с учениками исследовал более 1500 видов растений и выявил более 250 новых алкалоидоносных растений. В 1936 г. сессия АН СССР констатировала, что в результате этих исследований наша страна стала мировым центром по изучению алкалоидов. Итогом многолетнего труда А. П. Орехова стала его монография «Химия алкалоидов», выдержавшая несколько изданий.

Многих исследователей насчитывает школа, созданная академиком А. П. Ореховым. Его ученики Р. А. Коновалова, Н. Ф. Проскурина, Г. П. Меньшиков, Л. М. Уткин, продолжая работать в алкалоидном отделе ВНИХФИ, открыли и изучили целый ряд новых алкалоидов. За классические исследования химии алкалоидов ряда гелиотридапа профессор Г. П. Меньшиков удостоен Государственной премии.

Ученик академика А. П. Орехова крупный ученый действительный член АН СССР А. С. Садыков является президентом Академии наук Узбекской ССР. Академик С. Ю. Юпусов руководит институтом химии растительных веществ АН Узбекской ССР, в котором в результате фундаментальных исследований флоры Средней Азии обнаружено 1912 видов алкалоидоносных растений, установлена химическая структура более 100 новых алкалоидов.

Крупнейшие исследования в области установления химической структуры и синтеза алкалоидов выполнены школой Героя Социалистического Труда, лауреата Государственной премии профессора Московского института тонкой химической технологии Н. А. Преображенского (1896—1968). Им впервые осуществлен в 1933 г. оригинальный синтез пилокарпина, синтезированы алкалоиды эметин, цинхонамин, курапин и др.

К настоящему времени известно более 1000 различных алкалоидов; некоторые из них представляют собой ценнейшие лекарственные средства или служат источниками их синтеза. В нашей стране создана мощная промышленная база по производству алкалоидов.

СВОЙСТВА И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ

43.3. Наличие атома азота в молекуле обуславливает основные свойства алкалоидов. Большинство из них являются третичными (реже вторичными) аминами, способными образовывать четвертичные соли (подобно солям аммония).

Основания алкалоидов представляют собой бесцветные или слабо окрашенные в желто-бурый цвет твердые, иногда жидкие (никотин, анабазин и др.), горькие на вкус вещества. Они растворимы в органических растворителях (спирт, эфир, бензол и др.) и, как правило, практически нерастворимы или мало растворимы в воде.

Соли алкалоидов — белые кристаллические вещества растворимые в воде, практически нерастворимые или мало растворимые в органических растворителях. Некоторые соли алкалоидов (например, папаверина гидрохлорид) растворимы в хлороформе, большинство растворимы в спирте.

Алкалоиды — довольно слабые основания. К числу наиболее сильных оснований относится кодеин ($K=9 \cdot 10^{-7}$), наиболее слабых — кофеин ($K=4,1 \cdot 10^{-14}$).

Указанные свойства алкалоидов обуславливают способы их выделения из растений, разделения суммы алкалоидов на отдельные компоненты, а также способы качественного и количественного анализа.

Алкалоиды содержатся в растениях в относительно малых количествах (от 1—2% до тысячных долей процента). Очень редко, например в коре хинного дерева, их количество достигает 10—15%. В растении алкалоиды находятся в виде солей различных органических кислот: лимонной, щавелевой, малоновой, янтарной, уксусной и др.; реже неорганических кислот: серной, фосфорной.

Обычно в растении находится не один, а несколько сходных по химическому строению алкалоидов; число их может достигать 20 и более.

43.4. Для извлечения алкалоидов из предварительно высушенного и измельченного растительного сырья используют три способа. Первый из них основан на отгонке с водяным паром оснований алкалоидов, имеющих температуру кипения ниже 100 °С. В двух других способах алкалоиды извлекают путем экстракции либо в виде солей, либо в виде оснований.

Соли алкалоидов экстрагируют водой или спиртом после подкисления сырья органическими либо минеральными кислотами. Полученный экстракт сгущают в вакууме при температуре не выше 30—40 °С, чтобы не допустить разложения алкалоидов. Недостаток такого способа состоит в том, что вместе с алкалоидами извлекается большое количество сопутствующих веществ (углеводы, белки, смолы, дубильные вещества и т. д.).

Для извлечения алкалоидов в виде оснований сырье предварительно обрабатывают растворами аммиака, едкой или углекислой щелочи. Затем экстрагируют основания органическими растворителями (хлороформом, дихлорэтаном, бензолом и т. д.). Сопутствующих веществ в данном способе извлекается меньшее количество.

Очистку суммы алкалоидов, полученных в виде солей или оснований, производят путем последовательного перевода солей в основания, а оснований в соли. Эту операцию повторяют несколько раз, извлекая основания алкалоидов органическими растворителями, а соли — подкисленной водой.

Более современными методами выделения и очистки алкалоидов являются хроматографические методы. В качестве сорбентов применяют окись алюминия, силикагель, ионообменные смолы, целлюлозу и др.

Через них пропускают растворы солей алкалоидов, а затем осуществляют десорбцию (выделяя основания алкалоидов).

Очень сложным этапом является разделение суммы алкалоидов на индивидуальные вещества. Для этой цели используют различие в физических и химических свойствах самих алкалоидов или их производных (фенолятов, нитрозопроизводных, бензоильных производных, эфиров и т. д.). Отличие в растворимости, силе основности, адсорбционной способности позволяет отделить алкалоиды друг от друга. Применяют также адсорбционную и распределительную хроматографию, электрофорез, метод противоточного распределения и т. д.

Установление химической структуры алкалоидов позволило разработать способы их полного синтеза не только в условиях лабораторий, но и в промышленном масштабе (атропин, кофеин, пилокарпин, эфедрин и др.)

Некоторые алкалоиды служат исходным сырьем для полусинтеза препаратов. Так, из наркотина получают котарнина хлорид, из тебаина — текодин, а морфин не только является ценнейшим препаратом, но и исходным продуктом полусинтетического получения кодеина и этилморфина.

ОБЩИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА АЛКАЛОИДОВ

43 5. Качественный анализ алкалоидов осуществляют с помощью физических методов (установление температуры плавления, удельного вращения, растворимости), химических методов (реакции осаждения, цветные реакции) и физико-химических методов.

Для идентификации алкалоидов в различных объектах очень широко используют осадительные или «общеалкалоидные реактивы». Известно более 200 таких реактивов, которые образуют с алкалоидами (и другими органическими основаниями) нерастворимые в воде простые или комплексные соли. Наиболее общеупотребительные осадительные реактивы, как правило, представляют собой комплексные неорганические соединения и органические соединения кислого характера (табл. 94).

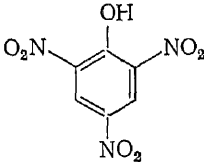
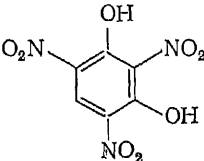
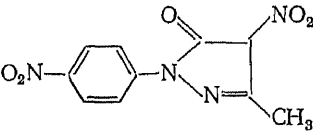
Осадительные реакции нередко используют для испытания подлинности препаратов алкалоидов. При выполнении этих реакций выпадают аморфные или кристаллические осадки. Последние нередко имеют характерную температуру плавления, которая также может быть использована для идентификации алкалоида. Чувствительность реактивов различна. Наименее чувствительна пикриновая кислота, наиболее чувствительны фосфорновольфрамовая, фосфорномолибденовая и кремневольфрамовая кислоты.

Осадительные реактивы неспецифичны для алкалоидов. Они дают положительные реакции не только с алкалоидами, но и с большинством азотсодержащих органических оснований. Поэтому для идентификации алкалоидов используют реактивы, которые не совсем точно называют специальными или специфичными. Эти реактивы образуют окрашенные продукты с рядом алкалоидов. К их числу относят концентрированную серную кислоту, концентрированную азотную кислоту, смесь этих двух кислот (известную под названием реактива Эрдама), концентрированную серную кислоту, содержащую молибденовую кислоту (реактив Фреде), концентрированную серную кислоту, содержащую ванадиевую кислоту (реактив Манделина), концентрированную серную кислоту, содержащую формальдегид (реактив Марки).

В основе взаимодействия перечисленных реактивов с алкалоидами лежат такие химические процессы, как окислительное и дегидратирующее действие концентрированной серной кислоты, окисление за счет

Таблица 94'

Осадительные (общесалкоидные) реактивы

Название реактива	Химический состав	Цвет образующегося осадка
Раствор йода в йодиде калия (реактив Вагнера — Бушарда)	$K[I_3]$	Бурый
Раствор йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа)	$K[BiI_4]$	Оранжевый или красный
Раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера)	$K_2[HgI_4]$	Белый или светло-желтый
Раствор йодида кадмия в йодиде калия (реактив Марме)	$K_2[CdI_4]$	То же
Фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера)	$H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	Белый
Фосфорномолибденовая кислота (реактив Зонненштейна)	$H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$	Бурый или светло-желтый
Кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана)	$SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	Белый
Хлорная ртуть (сулема)	$HgCl_2$	»
Платинохлористоводородная кислота	$H_2[PtCl_6]$	»
Золотохлористоводородная кислота	$H[AuCl_4] \cdot 4H_2O$	Желтый
Пикриновая кислота — 2,4,6-тринитрофенол		»
Стифниновая кислота — 2,4,6-тринитрорезорцин		»
Пикролоновая кислота-1-(п-нитрофенил)-3-метил-4-нитропиразолон-5		»
Раствор танина (водный или спиртовой)		Белый или светло-желтый

действия азотной кислоты и других окислителей, конденсация при взаимодействии с формальдегидом. В результате происходит образование окрашенных продуктов взаимодействия или возникает флюоресценция.

Указанные реактивы являются общими для некоторых групп алкалоидов. Часть из них используется для испытания подлинности препаратов опийных и других алкалоидов.

Для более четкой идентификации необходимо пользоваться реакциями на отдельные функциональные группы, содержащиеся в молекуле алкалоида. К числу таких реакций относится, например, «таллейохинная проба» на хинин, мурексидная проба на пуриновые алкалоиды, реакция Витали — Морена — на тропановые алкалоиды и т. д. Харак-

терные цветные реакции на пилокарпин, теofilлин, пахикарпин, сферофизин дает нитропруссид натрия.

Большинство препаратов алкалоидов представляют собой соли, поэтому общим испытанием является обнаружение анионов связанных кислот. При действии на растворы солей растворами щелочей выпадают осадки оснований алкалоидов. Последние нередко имеют характерную температуру плавления.

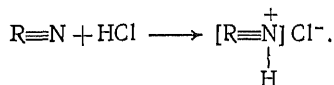
При испытании подлинности препаратов алкалоидов используют реакции, основанные на образовании окрашенных продуктов окисления (сальсолин, резерпин, стрихнин, эфедрин), солей тяжелых металлов (пуриновые алкалоиды), комплексных солей (платифиллин, эфедрин). Для этого могут быть также применены реакции гидролиза (кокаин, физостигмин) или разрушения молекулы (лобелин, сферофизин).

Из физико-химических методов для идентификации алкалоидов применяют спектрофотометрию в УФ- и ИК-областях, используя различные характеристики спектров поглощения.

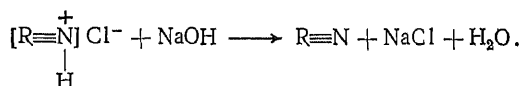
43.6. Количественный анализ алкалоидов может быть выполнен гравиметрическим методом путем взвешивания либо свободного от примесей основания алкалоида, либо осажженной и перекристаллизовавшей его соли (шикрата, шикралоната, кремневольфрамата, тетрафепилбората и т. д.). Ввиду длительности и трудоемкости этот метод имеет очень ограниченное применение в фармацевтическом анализе (по ГФ X определяют только препараты хинина).

Для анализа алкалоидов широко используют объемные методы. Большинство фармакопейных препаратов определяют методом титрования в среде неводных растворителей (пахикарпин, тропановые алкалоиды, кокаин, платифиллин, сальсолин, алкалоиды опия, резерпин, кофеин, сферофизин, эфедрин). Химизм этого процесса приведен на с. 130.

Алкалоиды, являющиеся сильными основаниями, можно оттитровывать раствором соляной кислоты в водной (цитизин) или в водно-спиртовой (кодеин) среде до образования соответствующей соли:



Присутствие спирта снижает степень гидролиза солей алкалоидов. Титрование солей алкалоидов представляет собой обратный процесс:



Являясь слабыми основаниями, большинство алкалоидов при выделении из солей в водно-спиртовой среде не оказывают влияния на pH среды и не изменяют окраски фенолфталеина. Изменение окраски индикатора происходит в точке эквивалентности за счет первой капли избытка титрованного раствора щелочи. При титровании солей алкалоидов, являющихся более сильными основаниями, необходимо добавлять хлороформ для удаления выделяющегося основания алкалоида из сферы реакции.

Ряд способов количественного определения основан на осаждении алкалоидов в виде нерастворимых соединений с последующим установлением избытка прибавленного раствора. Широко используют способы, основанные на осаждении полийодидов состава $[(R\equiv N) \cdot HI \cdot I_n]$, оттитровывая избыток несвязавшегося йода (например, для определения препаратов кодеина и кофеина), на осаждении в виде солей серебра (теобромин, теofilлин) с последующим оттитровыванием выдслившегося эквивалентного количества азотной кислоты и т. д.

Заслуживают внимания способы количественного анализа по функциональным группам, содержащимся в молекулах алкалоидов (фенольного гидроксила в молекуле морфина, сальсолина, непредельных связей у сферофизина и т. д.).

Для количественной оценки алкалоидов все более широкое применение находят физико-химические методы: спектрофотометрия в УФ- и ИК-областях (по светопоглощению растворов алкалоидов), фотоколориметрия, фотонепелометрия, хроматография, полярография и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ АЛКАЛОИДОВ

43.7. Большинство алкалоидов имеют гетероциклическую структуру и лишь у некоторых атом азота не входит в цикл. Поэтому химическую классификацию алкалоидов осуществляют по структуре азотсодержащей части молекулы.

Наиболее широко применяют в медицинской практике препараты алкалоидов — производных гетероциклов пиперидина (лобелин), хинолизина (цитизин, пахикарпин), тропана (атропин, скополамин, кокаин), пирролизидина (платифиллин), хинолина (хинин), бензил- и фенантрен-изохинолина (сальсолин, сальсолидин, папаверин, морфин, кодеин), индола (физостигмин, стрихнин, секуринин, резерпин), имидазола (пилокарпин), пурина (кофеин, теобромин, теофиллин). Из ациклических алкалоидов наибольшее применение в медицине имеют сферофизин (алифатическое соединение) и эфедрин (ароматическое производное).

Текст-задание

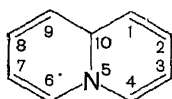
- 43.1. Алкалоиды представляют собой ... Они, по-видимому, играют в ... роль ... и образуются из ... Несмотря на ... исследование ... алкалоидов началось с ... , когда ... Хинин выделен ... в ... , а позже изучен ... Затем были открыты ... Отечественным ученым ... принадлежит ... А. М. Бутлеров и А. Н. Вышнеградский исследовали ... , что позволило ... Исследованием эметина в ... занимались ... Первые монографии в области ... издали ...
- 43.2. Производство алкалоидов до ... в России отсутствовало. Оно было налажено ... в ... Большую роль в ... сыграло создание ... А. П. Ореховым в ... на базе ... было развернуто ... и исследовано ... Итогом этих исследований явилось ... Учениками А. П. Орехова были ... , ими выполнены исследования ... Школой А. П. Преображенского осуществлены ... Сейчас известно ... алкалоидов, часть из них ...
- 43.3. Наличие в молекуле ... обуславливает ... Алкалоиды являются ... аминами и образуют ... Основания алкалоидов по своим свойствам ... , соли алкалоидов ... По силе основности различают ... Свойства алкалоидов обуславливают ... В растениях содержатся ... количества алкалоидов в виде солей ... Число их в одном растении ...
- 43.4. Извлекают алкалоиды из ... сырья тремя способами. Первый основан на ... , два других ... Соли алкалоидов экстрагируют водой или ... после ... , затем ... Одновременно извлекаются ...
Основания алкалоидов экстрагируют растворителями после ... Очистку ... производят путем ... Современным методом выделения и ... алкалоидов является ... , сущность которого ... Для разделения суммы алкалоидов на ... используют ... , а также методы ... В результате ... разработаны способы синтеза ... Некоторые алкалоиды являются источниками ...
- 43.5. Качественный анализ алкалоидов выполняют ... методами. Идентифицируют алкалоиды с помощью ... реактивов, наиболее общеупотребительные из них имеют формулы: ... , названия ... Их называют осадительными, так как ... Чувствительность реакций ... , они неспецифичны, поскольку ... Цветные реакции с алкалоидами дают ... Окраска или ... возникает в результате ... Отдельные группы алкалоидов, например ... идентифицируют реакциями ... Характерные реакции на ... дает ... Общими испытаниями на соли алкалоидов являются ... Подлинность ряда алкалоидов устанавливают по образованию ... или с помощью реакций ... Из физико-химических методов для ... используют ...
- 43.6. Гравиметрический метод определения алкалоидов основан на ... , его применение ... Из объемных методов используют титрование в среде ... в частности, для определения ... Основания алкалоидов титруют в ... среде до образования ... по схеме: ... Обратным процессом: ... является ... в среде ... с индикатором ...

Присутствие спирта ... , а хлороформ добавляют для Определение способом осаждения основано на .. используют, например, реакции .. с последующим .. . Количественный анализ можно выполнять по .. группам, например, ... , а также с помощью таких физико-химических методов, как

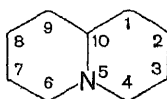
43.7. Алкалоиды содержат в молекуле ... , а некоторые Поэтому их классифицируют по К препаратам алкалоидов .. структуры относят производные Из ациклических алкалоидов в ... применяют .. , являющиеся производными

Глава 44. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИЗИНА И ХИНОЛИЗИДИНА

44.1. Хинолизин (пиридоколин) представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из двух конденсированных циклов пиридина, а хинолизидин (пипиридоколин, порлупинан) является гидрированным хинолизинном.

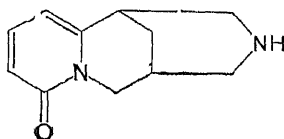


хинолизин

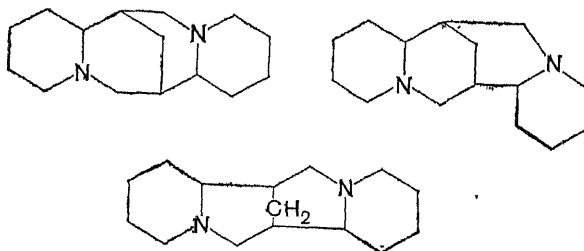


хинолизидин

К этой группе можно отнести алкалоиды цитизин и пахикарпин (табл. 95). Цитизин содержит в молекуле 1,2,3,4-тетрагидрохинолизинный цикл, сконденсированный с пиперидином. Его можно рассматривать как производное 1,2,3,4-тетрагидрохинолизина-6 ввиду наличия кетогруппы:



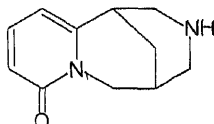
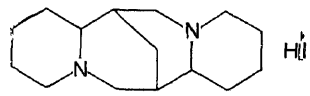
Пахикарпин и идентичный с ним по химическому строению спартеин содержат в структуре два конденсированных хинолизидиновых цикла. В химической литературе можно встретить различное написание формул этих алкалоидов:



В медицинской практике применяют цитизин в виде основания, а пахикарпин в виде гидройодида.

44.2. Цитизин содержится в семенах ракичника (*Cytisus laburnum*), термопсиса (*Thermopsis lanceolata*) и др. Впервые выделен в 1862 г. Скотт-Грейем. Получают из растительного сырья путем экстракции 60% этиловым спиртом. Из спиртового раствора основания алкалоидов извлекают (после подщелачивания) хлороформом. После удаления хлороформа смесь алкалоидов разделяют с помощью сорбентов.

Свойства препаратов алкалоидов — производных хинолизина и хинолизинина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Cytisinum — цитизин</p>  <p>(ГФХ, ст. 199)</p>	<p>Белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Водные растворы имеют щелочную реакцию по фенолфталеину. Температура плавления 154—157 °С. Удельное вращение от -120 до -123° (2% водный раствор)</p>	<p>Легко растворим в воде, спирте и хлороформе</p>
<p>Rachysargini hydroiodidum — пахикарпина гидроидид</p>  <p>d-Спартеина гидроидид (ГФ X, ст. 498)</p>	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 233—236 °С. Удельное вращение от +8,6 до +9,6° (7% раствор в спирте)</p>	<p>Легко растворим в хлороформе, растворим в спирте и воде, трудно растворим в эфире и ацетоне</p>

Пахикарпин и спартеин являются оптическими изомерами. Спартеин открыт в 1851 г. Стенхоузом, а пахикарпин выделен А. П. Ореховым в 1933 г. из софоры японской (*Sophora rachysarga*) и термопсиса (*Thermopsis lanceolata*). Оба алкалоида образуют хорошо кристаллизующиеся соли, так как представляют двутретичные основания.

44.3. По внешнему виду цитизин и пахикарпина гидроидид сходны между собой; они легко растворимы в хлороформе. Цитизин (несмотря на то, что является основанием) лучше, чем пахикарпина гидроидид растворим в воде и в спирте. Препараты различаются по удельному вращению, так как цитизин представляет левовращающий, а пахикарпина гидроидид — правовращающий оптический изомер (см. табл. 95).

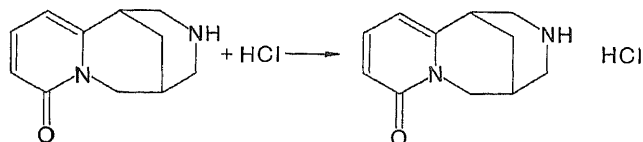
44.4. Оба препарата можно идентифицировать с помощью общеалкалоидных реактивов, например по образованию дипикратов с характерной температурой плавления.

Подлинность цитизина ГФ X рекомендует устанавливать по образованию окрашенных соединений с солями тяжелых металлов. Так, при взаимодействии с нитратом кобальта из раствора препарата выпадает голубовато-зеленый осадок, а под действием раствора хлорида окисного железа на препарат появляется ярко-красное окрашивание, исчезающее при добавлении воды.

Подлинность пахикарпина гидроидида по ГФ X устанавливают с помощью цветной реакции, основанной на взаимодействии с параами брома и аммиака. Более специфичной является реакция взаимодействия пахикарпина гидроидида со щелочным раствором нитропруссидна натрия. Образующийся мелкокристаллический красно-коричневый осадок растворяется в избытке соляной кислоты. Для подтверждения наличия в препарате связанной йодистоводородной кислоты выполняют реакцию на ион йода, основанную на его окислении до свободного йода (в кислой среде). Последний окрашивает слой хлороформа в фиолетовый цвет (химизм на с. 21).

44.5. Количественное определение цитизина, являющегося довольно сильным основанием, заключается в титровании водного раствора пре-

парата 0,1 н. раствором соляной кислоты (индикатор метиловый красный) по схеме:



Пахикарпина гидрохлорид (соль слабого основания) можно определить по ГФ Х титрованием в среде безводной уксусной кислоты. Для подавления диссоциации йод-ионов добавляют ацетат окисной ртути (химизм на с. 130). Можно оттитровать связанную йодистоводородную кислоту спиртовым раствором едкого натра (индикатор тимолфталеин), а также применить argentометрический метод, осаждая йод-ион титрованным раствором нитрата серебра (индикатор эозинат натрия).

44.6. Хранят цитизин по списку А в таре, предохраняющей от действия влаги, а пахикарпин — по списку Б, предохраняя также от действия света, чтобы не допустить выделения свободного йода из гидройодида.

Применяют цитизин в виде 0,15% водного раствора для инъекций, известного под названием цититон (Cytitonum) в ампулах по 1 мл, которые хранят по списку Б. Назначают в качестве стимулятора дыхания и кровообращения по 0,7—1,0 мл (внутривенно). Высшие дозы: разовая 1 мл, суточная 3 мл.

Пахикарпина гидрохлорид применяют в качестве средства, стимулирующего мускулатуру матки (для ускорения родовой деятельности), и как ганглиоблокирующее средство при гипертонических кризах, спазмах периферических сосудов. Назначают внутрь по 0,05—0,15 г 2—3 раза в день или подкожно (внутримышечно) по 3—5 мл 3% раствора. Высшие дозы: внутрь — разовая 0,2 г, суточная 0,6 г, под кожу — разовая 0,15 г, суточная 0,45 г.

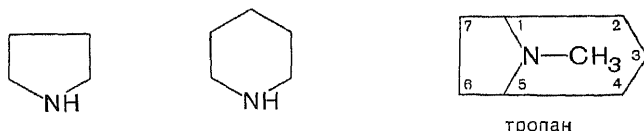
Текст-задание

- 44.1. Хинолизин (или ...) представляет ... систему, состоящую из ... , а хинолизидин (или ...) является ... Их формулы: ... К этой группе можно отнести алкалоиды ... и ... Цитизин содержит в молекуле ... цикл, сконденсированный с ... Его можно рассматривать как ... Формула цитизина: ... Пахикарпин и ... спартеин содержат в структуре два ... цикла. Написание их формул: ... В медицине применяют ... рациональные названия.
- 44.2. Цитизин содержится в ... , впервые выделен ... в ... г. Получают цитизин из ... путем ... Извлеченные .. после ... разделяют с помощью ... Пахикарпин и спартеин являются ... Спартеин открыт ... в ... , а пахикарпин выделен ... в ... из ... Пахикарпин и спартеин образуют ... соли, так как представляют собой ... В ГФ Х включены препараты цитизин (...) и пахикарпина гидрохлорид (...), их формулы: ...
- 44.3. По физическим свойствам цитизин и пахикарпина гидрохлорид сходны ... и представляют ... Они легко растворимы в ... Цитизин (несмотря на то что ...) лучше растворим в ... и Отличаются препараты по ... , так как цитизин — ... изомер, а пахикарпина гидрохлорид ...
- 44.4. Оба препарата можно идентифицировать с помощью ... , например по образованию ... По ГФ Х подлинность цитизина устанавливают по образованию ... , так под действием нитрата кобальта выпадает ... , а с ионами ... железа появляется ... Подлинность пахикарпина гидрохлорида устанавливают по ГФ Х ... реакцией с ... Более специфична реакция со ... раствором ... натрия, образующийся ... растворяется в ... Наличие связанной ... кислоты подтверждают реакцией ... , химизм которой: ...
- 44.5. Количественное определение цитизина основано на ... свойствах и выполняется путем ... (индикатор ...) по схеме: ... Пахикарпина гидрохлорид, являющийся ... , определяют по ГФ Х методом ... в среде ... , в присутствии ... (для ...) и индикатора Определять можно также по связанной ... кислоте (индикатор ...) и по ... иону йода — ... методом. Химизм этих определений: ...
- 44.6. Хранят цитизин по списку ... , а пахикарпин ... , предохраняя от действия Применяют цитизин в виде ... (...), представляющего ... , который хранят по

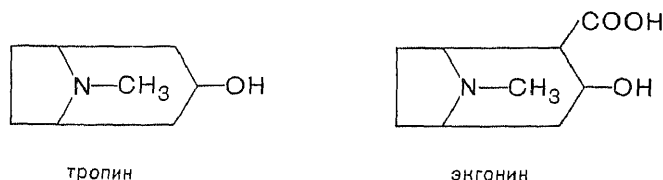
спisku ... Назначают в качестве ... по ... , вводят в Высшие дозы Пахикар-
пина гидроидид применяют как средство ... для ... и как ... средство при ...
Назначают ... по Высшие дозы

Глава 45. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

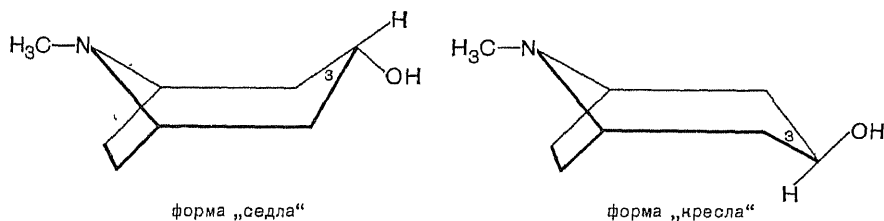
45.1. Тропан представляет собой бициклическое основание, включающее два конденсированных цикла: пирролидин и пиперидин.



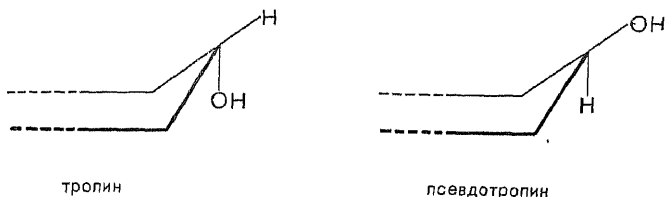
Он является структурной основой ряда алкалоидов и их синтетических аналогов. По химическому строению эти вещества могут быть разделены на две группы: производные спирта тропина и производные спиртокислоты экгонина (тропин-2-карбоновой кислоты):



Фармакологическая активность соединений тропана находится в зависимости от стереоструктуры. Для тропановой системы характерно неоднородное расположение атомов. Наиболее устойчивыми являются две конфигурации пиперидинового цикла: форма «седла» и форма «кресла»:



В зависимости от положения ОН-группы при С₃ различают стереоизомеры тропина и псевдотропина:

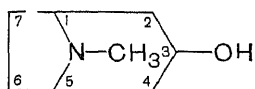


Предполагают, что наиболее вероятной структурой для них является форма «седла». Тропин и псевдотропин различаются не только по стереоструктуре, но и по физико-химическим свойствам, а их соединения — по фармакологической активности. Производные тропина (атро-

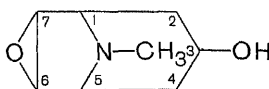
пин и др) обладают мидриатическим действием, а производные псевдотропина — местноанестезирующим действием. Аналогичные стереоизомеры известны и среди производных экгонина (кокаин и псевдококаин).

ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ — ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПИНА И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

45.2. К этой группе препаратов относятся соли алкалоидов гиосциамин, атропина, скополамина и их синтетические аналоги: соль гоматропина и тропацин. Все эти вещества (за исключением скополамина) являются производными оптически недеятельного спирта тропина. Скополамин — производное спирта скопина, отличающегося от тропина наличием кислородного мостика в положении 6, 7.



тропин



скопин

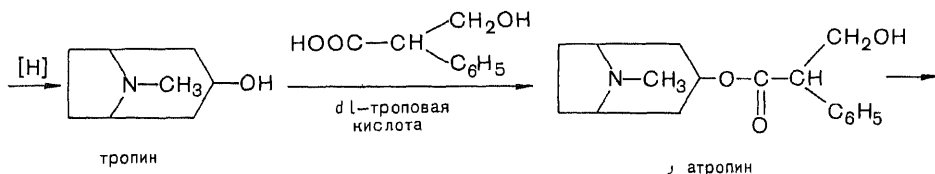
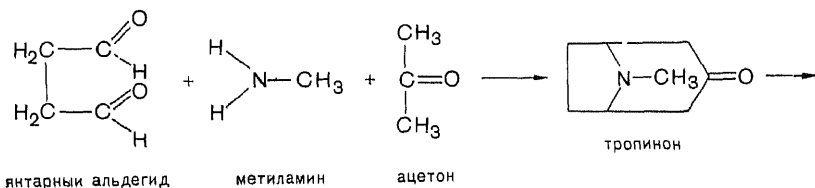
Алкалоиды гиосциамин, атропин и скополамин представляют собой сложные эфиры троповой кислоты и соответствующего спирта. Атропин является рацематом, т. е. производным d, l-троповой кислоты, а гиосциамин и скополамин — сложные эфиры левовращающей или l-троповой кислоты.

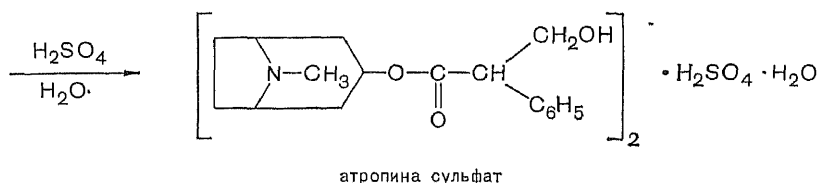
В ГФ X включены препараты: атропина сульфат, скополамина гидробромид, гоматропина гидробромид и тропацин.

Получение препаратов

45.3. Основным источником получения атропина служат корни скополии (*Scopolia carniolica*), где очень малые его количества содержатся наряду с гиосциамином и скополамином. Извлекают атропин и гиосциамин из растительного сырья в виде оснований (после обработки раствором аммиака) органическими растворителями (дихлорэтаном, бензолом, керосином). Затем с помощью едкого натра левовращающий гиосциамин превращают в рацемат — атропин. Последний подвергают очистке и действием серной кислоты получают атропина сульфат. Из оставшихся маточных растворов после выделения гиосциамин получают скополамин, который в неводной среде переводят в скополамина гидробромид.

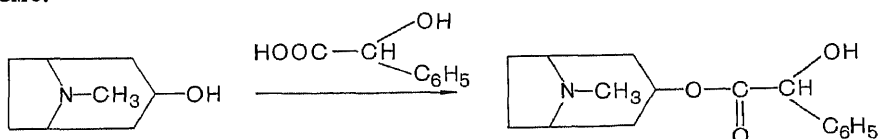
Синтез атропина был осуществлен Робинсоном в 1917 г. по следующей схеме:





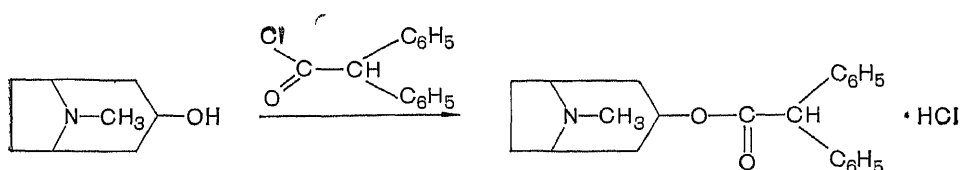
Потребность в скополамине гидробромиде удовлетворяется получением его из растительного сырья.

Получение синтетических аналогов тропановых алкалоидов (гома-тропина гидробромида и тропацина) аналогично последней стадии синтеза атропина. Необходимый для синтеза тропин получают либо синтетически, либо путем гидролиза суммы тропановых алкалоидов. Гоматропин получают взаимодействием тропина с миндальной кислотой по схеме:



Затем основание кристаллизуют в неводной среде с бромистоводородной кислотой.

Тропацин синтезируют из тропина и хлорангирида дифенилуксусной кислоты:



Физические свойства и испытание на подлинность

45.4. По физическим свойствам (табл. 96) фармакопейные препараты представляют белые кристаллические вещества. Все они легко растворимы в воде, имеют различную растворимость в спирте и практически нерастворимы или очень мало растворимы в хлороформе и эфире (за исключением тропацина). Таким образом, по растворимости в спирте и хлороформе синтетические аналоги отличаются от препаратов алкалоидов.

45.5. Для испытания подлинности препаратов производных троповой и дифенилуксусной кислот ГФ X рекомендует использовать реакцию Витали — Морена. Реакция основана на гидролизе препаратов и нитровании выделившихся кислот (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой) с последующим образованием окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры, при действии на остаток спиртовым раствором едкого кали и ацетона. Схема реакции на примере троповой кислоты:

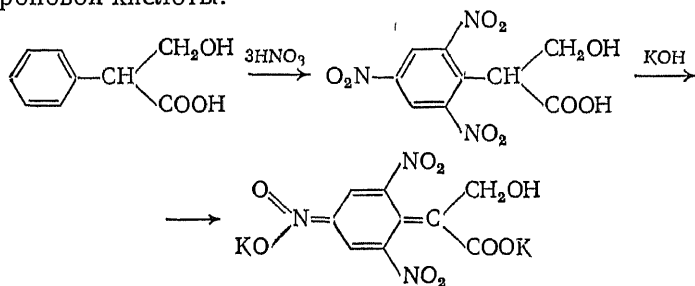
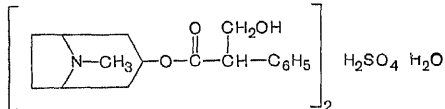
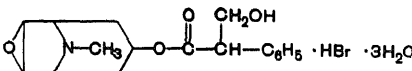
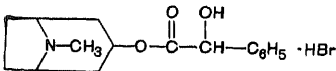
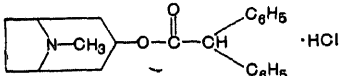


Таблица 96

Свойства препаратов алкалоидов — производных тропана и их синтетических аналогов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Атропинi sulfas — атропина сульфат</p>  <p>Тропинового эфира d, 1-троповой кислоты сульфат (ГФ X, ст. 76)</p> <p>Scopolamini hydrobromidum — скополамина гидробромид</p>  <p>(ГФ X, ст. 597)</p> <p>Homatropini hydrobromidum — гоматропина гидробромид</p>  <p>Тропинового эфира миндальной кислоты гидробромид (ГФ X, ст. 336)</p> <p>Tropacipium — тропацин</p>  <p>Тропинового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид (ГФ X, ст. 701)</p>	<p>Белый кристаллический или зернистый порошок без запаха. Температура плавления 187—191 °С. Угол вращения не более -0,6° (5% водный раствор в трубке длиной 2 дм).</p> <p>Бесцветные прозрачные кристаллы или белый кристаллический порошок. Температура плавления 192—196 °С. Удельное вращение от -22 до -26° (5% водный раствор).</p> <p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 210—214 °С.</p> <p>Белый или белый со слабым кремоватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 212—216 °С.</p>	<p>Легко растворим в воде и спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире.</p> <p>Легко растворим в воде, растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе.</p> <p>Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.</p> <p>Легко растворим в воде, спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле.</p>

Гоматропина гидробромид не дает реакции Витали — Морена, что позволяет отличать его от других препаратов этой группы.

Атропина сульфат по ГФ X испытывают на наличие иона сульфата (с. 57), тропацин — на хлор-ион (с. 18). Гидробромиды скополамина и гоматропина дают положительную реакцию на ион брома (с. 20).

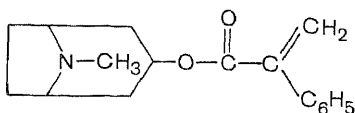
Общей реакцией на препараты является осаждение оснований из растворов действием едких щелочей. ГФ X рекомендует эту реакцию для установления подлинности атропина сульфата и гоматропина гидробромиды, основания которых имеют характерную температуру плавления. Кроме того, основание гоматропина при нагревании со спиртовым раствором дихлорида ртути образует характерно окрашенные продукты.

Препараты можно также идентифицировать общалкалоидными реактивами: раствором пикриновой кислоты, раствором йода, реактивом Марки и др.

Испытание на доброкачественность и количественное содержание

45.6. При испытании доброкачественности в препаратах устанавливают отсутствие примесей посторонних алкалоидов. Это вызвано тем, что исходный продукт синтеза — тропин получают обычно путем гидро-

лиза алкалоидов производных тропана. Поэтому, например, в гоматропине гидробромиде возможно наличие примеси атропина, гиосциамина, скополамина и других алкалоидов. Недопустимо содержание апоатропина в атропине сульфате, апоатропина и апоскополамина в скополамине гидробромиде. Эти посторонние алкалоиды обладают восстанавливающими свойствами вследствие наличия в молекуле непределенной связи:



апоатропин

45.7. Количественное определение всех четырех препаратов по ГФ Х выполняют методом неводного титрования. Титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Титрование тропанина гидрохлорида и гидробромидов скополамина и гоматропина проводят в присутствии ацетата окисной ртути, подавляющего диссоциацию галоген-ионов (с. 130).

Известны также способы определения препаратов методом нейтрализации в водно-спиртовой среде в присутствии хлороформа, который извлекает образующееся в процессе титрования основание (индикатор фенолфталеин). Такие способы разработаны для атропина сульфата, гоматропина гидробромида. Скополамина гидробромид можно определять аргентометрическим методом в уксуснокислой среде (индикатор бромфеноловый синий). Для тропанина известна методика, заключающаяся в омылении препарата (процесс обратный синтезу), извлечении эфиром образовавшейся дифенилуксусной кислоты (после подкисления) и титрования последней 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин). Описаны также способы фотоколориметрического и фотонейфелометрического определения препаратов, основанные на использовании продуктов взаимодействия с пикриновой, фосфорновольфрамовой кислотой и другими реактивами.

Хранение и применение

45.8. Хранят атропина сульфат, скополамина гидробромид, гоматропина гидробромид и тропацин по списку А в хорошо закупоренной таре, предохраняя также от действия света.

Применяют в медицине в качестве холинолитических средств. В зависимости от химической структуры они проявляют мидритическое (атропина сульфат, гоматропина и скополамина гидробромиды), спазмолитическое действие (атропина сульфат, тропацин), против паркинсонизма (тропацин, скополамина гидробромид).

Атропина сульфат в очень малых дозах (0,0005—0,001 г или 0,25—0,5 мл 0,1% раствора при подкожном введении) уменьшает секрецию желез, учащает сердечные сокращения, снижает тонус гладкой мускулатуры (бронхов, брюшной полости).

Атропина сульфат назначают при бронхиальной астме, спазмах кишечника, мочевых путей и т. д., а в глазной практике в виде 0,5—1% раствора как средство, расширяющее зрачок. Подобным, но менее продолжительным действием на зрачок обладает гоматропина гидробромид в тех же концентрациях.

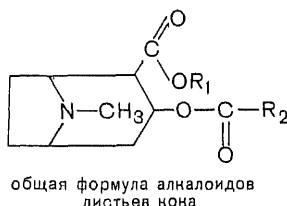
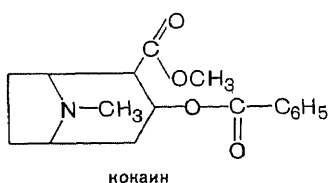
Скополамина гидробромид подобен по действию атропину, но в отличие от него оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, уменьшает двигательную активность. В этом отношении он сходен с тропацином. В глазной практике скополамина гидробромид

назначают в виде 0,25% раствора. В малых дозах (0,00025—0,0005 г или 0,5—1,0 мл 0,05% раствора подкожно) его назначают как успокаивающее средство в психиатрии и в неврологической практике для лечения паркинсонизма. Смесь камфорнокислых солей скополамина 0,00001 г и гиосциамина 0,0004 г в виде таблеток под названием «Аэрон» используют для профилактики и купирования приступов морской и воздушной болезни.

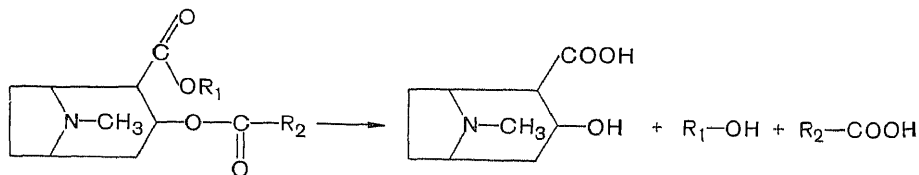
Тропацин по 0,01 г назначают при паркинсонизме, спастических парезах и параличах, бронхиальной астме, а также в акушерской практике. По своему действию тропацин занимает промежуточное положение между атропином и папаверином, так как обладает выраженным спазмолитическим эффектом.

ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ — ПРОИЗВОДНЫЕ ЭКГОНИНА

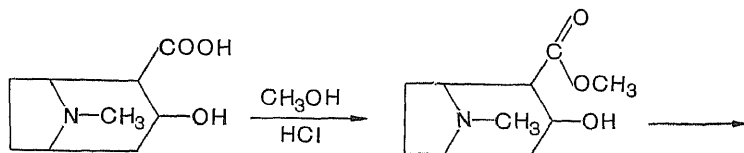
45.9. Из алкалоидов этой группы в медицине применяют кокаина гидрохлорид. Кокаин был открыт Ниманом в 1860 г., его местноанестезирующее действие установлено в 1879 г. русским фармакологом В. К. Анрепом. В 1898 г. установлена химическая структура кокаина. В листьях кокаинового куста (*Erythroxylon coca*), произрастающего в Южной Америке и культивируемого в Индии, на Шри Ланке и Яве, содержатся десять различных алкалоидов, сумма которых составляет 1—1,5%, в том числе 0,5% приходится на долю кокаина. Из других алкалоидов циннамилкокаин, α - и β -труксиллины, бензоилэксгонин, метиловый эфир эксгонина и др. представляют собой сложные эфиры эксгонина, которые отличаются от кокаина структурой связанных с ним органических кислот и спиртов.

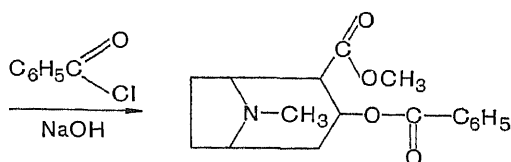


Сравнение химической структуры кокаина и других алкалоидов, содержащихся в листьях кока, свидетельствует о возможности их использования для полусинтеза кокаина. С этой целью вначале извлекают из растительного сырья сумму алкалоидов. После извлечения кокаина оставшуюся смесь алкалоидов подвергают гидролизу, в результате которого получают эксгонин и смесь различных кислот и спиртов:



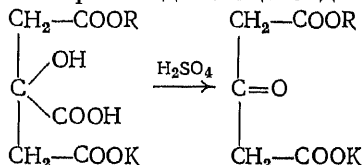
Полученный эксгонин обрабатывают метанолом (в кислой среде), а затем бензоилхлоридом (в щелочной среде):



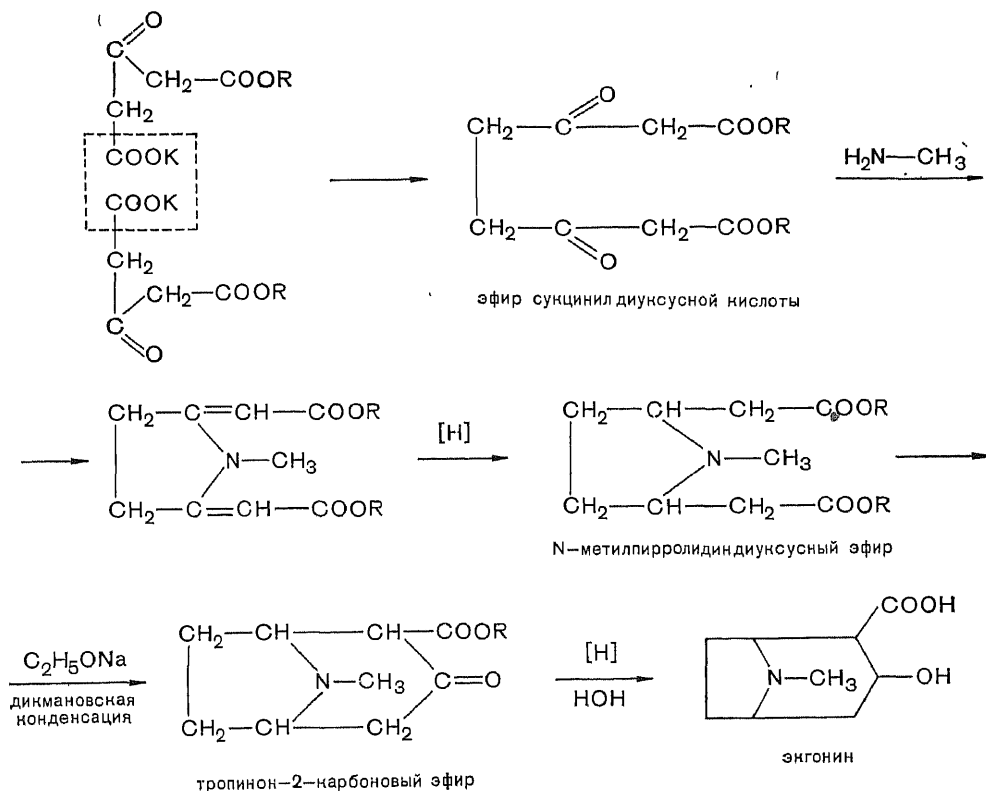


Указанный способ полусинтеза представляет большой практический интерес, так как позволяет значительно повысить выход кокаина из растительного сырья.

45.10. Полный синтез кокаина был впервые осуществлен Вильштеттером в 1902 г. Вначале из моноэфира калиевой соли лимонной кислоты получают аналогичное производное ацетондикарбоновой кислоты:



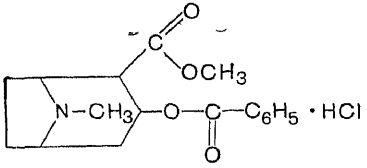
Затем полученное производное подвергают электролизу, в результате которого происходит конденсация двух молекул, а при последующем действии метиламина и этилата натрия образование экгонина:



Последующий синтез кокаина из экгонина описан выше на примере полусинтеза кокаина. Однако при полном синтезе получается не только кокаин, но и его стереоизомер псевдококаин. После синтеза их разделяют. Кроме того, синтетический кокаин представляет собой рацемат, из которого выделяют левовращающий оптический изомер и кристалли-

Таблица 97

Свойства кокаина гидрохлорида

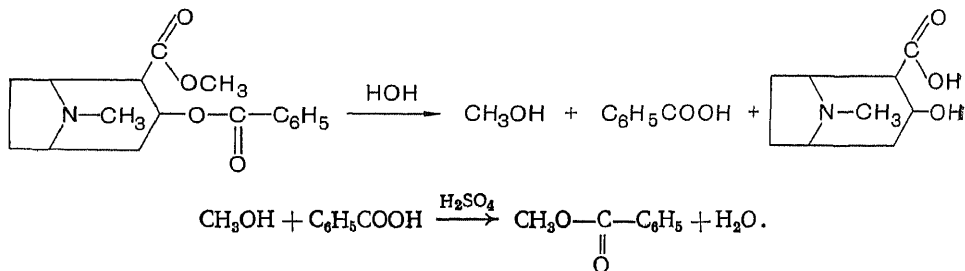
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Cocaini hydrochloridum — кокаина гидрохлорид</p>  <p>Метилового эфира бензоилэргонина гидрохлорид (ГФХ, ст. 167)</p>	<p>Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, вызывает чувство онемения языка. Температура плавления не ниже 195 °С. Удельное вращение от -71 до -73° (2,5% водный раствор)</p>	<p>Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в хлороформе и глицерине, практически нерастворим в эфире</p>

зуют его в виде гидрохлорида. Характерно, что правовращающий оптический изомер псевдококаина (псикаин) обладает большей, чем кокаин, анестезирующей активностью и меньшей токсичностью.

45.11. Кокаина гидрохлорид (табл. 97) сходен по свойствам и растворимости с другими гидрохлоридами алкалоидов.

Ион хлора открывают по образованию хлорида серебра. ГФ Х рекомендует для установления подлинности кокаина капельную реакцию с 1% раствором перманганата калия. Образуется кристаллический фиолетовый осадок перманганата кокаина (в отличие от новокаина).

При нагревании препарата с концентрированной серной кислотой происходит кислотный гидролиз с образованием метилового спирта и бензойной кислоты. Последние взаимодействуют между собой, образуя метиловый эфир бензойной кислоты, имеющий характерный ароматический запах. После охлаждения выпадают кристаллы непрореагировавшей бензойной кислоты (растворяющиеся в спирте).



Кокаина гидрохлорид можно идентифицировать с помощью общеалкалоидных реактивов (пикриновой кислоты, раствора йода). Едкие щелочи осаждают из растворов препарата основание кокаина. Реакции Витали — Морена (в отличие от атропина, скополамина и тропацина) кокаин не дает.

45.12. Подобно препаратам — производным тропина кокаина гидрохлорид испытывают на наличие примесей посторонних алкалоидов листьев кока, в том числе содержащих в молекуле неопределенные связи (циннамилкокаин и др.). Эти соединения и другие восстанавливающие примеси обнаруживают по обесцвечиванию раствора перманганата калия. Устанавливают также предел кислотности или щелочности.

Количественное определение по ГФ Х выполняют методом титрования в неводной среде подобно другим гидрохлоридам слабых оснований

(например, тропацину). Определить кокаина гидрохлорид можно также путем нейтрализации 0,1 н. раствором едкого натра спиртовых растворов в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин) или йодометрическим методом по образованию осадка полийодида $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HI \cdot I_2$.

45.13. Хранят кокаин по списку А, в хорошо закупоренных склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте.

Применяют в качестве местноанестезирующего средства для анестезии конъюнктивы и роговицы (1—3% растворы), слизистых рта, носа, гортани, мочевых путей (2—5% растворы). Высшие дозы: разовая и суточная 0,03 г.

Большим недостатком кокаина является его свойство при всасывании вызывать состояние эйфории, обусловленное возбуждающим, а затем тормозящим действием на центральную нервную систему. Вследствие этого развивается «кокаинизм» — болезненное пристрастие к кокаину. Кроме того, кокаин весьма токсичен, а растворы его нестойки при стерилизации. Указанные обстоятельства вызвали необходимость глубокого исследования зависимости между химической структурой и анестезирующей активностью. Результатом этих исследований явилось создание малотоксичных высокоэффективных синтетических заменителей кокаина среди производных ацетанилида (с. 184), *n*-аминобензойной кислоты (с. 209), 4-хинолинкарбоновой кислоты (с. 290).

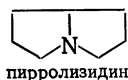
Текст-задание

- 45.1. Тропан представляет ... основание, включающее ... циклы, формулы которых: ... Структура тропана: ... Он является ... основой ... алкалоидов и их ..., которые можно разделить на производные ... (его формула: ...) и производные ... (его формула: ...). Фармакологическая активность производных тропана зависит от ... Наиболее устойчивыми являются ... форма ... и форма ... (их структура: ...). В зависимости от положения ... при ... различают ... изомеры (их формулы: ...), наиболее вероятно для них форма ... Тропин и псевдотропин различаются как по ..., так и по ... свойствам. Аналогичные стереоизомеры известны и среди производных ..., например, ...
- 45.2. К числу препаратов ... и их ... аналогов относятся ... Все они (исключая ...) являются производными ... (его формула: ...). Скополамин — производное ... (его формула: ...), отличающееся от тропина наличием ... Алкалоиды тропанового ряда ... являются производными ... кислоты. Атропин — рацемат, т. е. ..., а гиосциамин и скополамин ...
- 45.3. Основным источником получения алкалоидов ... является ... Извлекают алкалоиды ... в виде ... с помощью ... Затем гиосциамин превращают в атропин путем ... и, действуя ..., получают ... Скополамин получают из ... и переводят в ... Синтез атропина осуществлен ... в ... по схеме: ... Потребность в скополамине удовлетворяется ... Получение гоматропина гидробромида и тропана аналогично ... Необходимый для синтеза тропин получают ... Гоматропин синтезируют из ... по схеме: ..., затем кристаллизуют ... Тропадин синтезируют из ... по схеме: ...
- 45.4. В ГФ Х включены препараты атропина сульфат (...), скополамина гидробромида (...), гоматропина гидробромида (...), тропацин (...). Их формулы: ..., рациональные названия ... По физическим свойствам они представляют ... Все они легко растворимы в ..., растворимы в ..., практически нерастворимы или ... растворимы в ... (исключая ...). По растворимости в ... и ... можно отличить ... от ...
- 45.5. Для испытания подлинности препаратов — производных ... кислот ГФ Х рекомендует общую реакцию ... Реакция основана на ..., схема реакции: ... Этой реакции не дает ..., что позволяет отличать его ... Препараты можно идентифицировать по ионам ... Химизм реакций на сульфат: ..., хлор-: ... и йод-ионы: ... Общей реакцией на препараты является осаждение оснований ... действием ... ГФ Х рекомендует эту реакцию для ..., основания которых ... Кроме того, основание гоматропина при нагревании со ... образует ... Препараты можно также идентифицировать с помощью ...
- 45.6. При испытании доброкачественности устанавливают наличие примесей ..., учитывая, что источник синтеза — тропин получают обычно путем ... Поэтому, например, в ... обнаруживают примеси ... Недопустимо содержание ... в атропине и ... в скополамине. Эти примеси обладают ... свойствами ввиду наличия в их молекулах ... (формула апоатропина: ...).

- 45.7. Количественное определение ... выполняют по ГФ X методом ... в среде ... Титруют ... (индикатор ...). Титрование ... ведут в присутствии ..., подавляющего ... по схеме: ... Известны также способы определения методом нейтрализации в ... среде, в присутствии ... (для ...) и индикатора ... Такие способы предложены для ... Скополамина гидробромид определяют также ... методом в ... среде. Для тропацина разработана методика, основанная на ... и реакция: ... Описаны также оптические способы ... определения на основе взаимодействия препаратов с ...
- 45.8. Хранят препараты ... по списку ... в ... таре, предохраняют от ... Применяют в качестве ... средств. В зависимости от строения они проявляют ... действие. Атропина сульфат в дозах ... уменьшает ..., учащает ..., снижает ... Назначают атропина сульфат при ..., а в виде ... в ... глазной практике как ... средство. Подобным, но ... действием обладает ... Скополамина гидробромид подобен ..., но в отличие от него оказывает ... действие и сходен в этом отношении с ... В глазной практике скополамина гидробромид применяют в виде ..., а в дозах ... назначают как ... средство в ... практике. Смесь ... гиосциамина и скополамина в виде таблеток ... используют для ... Тропацин по ... назначают при ..., а также в ... практике. По своему действию тропацин занимает ..., так как обладает ... эффектом.
- 45.9. Из алкалоидов—производных эргонина применяют ..., который получен ..., изучен ... В листьях ... (...), произрастающего в ..., культивируемого в ..., содержится ... алкалоидов, в том числе ... % кокаина, формула которого: ... Другие алкалоиды ... представляют ... и отличаются от кокаина ..., их общая формула: ... Они могут быть использованы для ... С этой целью извлекают ... и подвергают ..., в результате которого получают ... по схеме: ... Из ... затем синтезируют кокаин по схеме: ... Практическое значение этого способа заключается в ...
- 45.10. Полный синтез кокаина осуществлен ... в ... г. Общая схема синтеза эргонина: ... Последующий синтез кокаина выполняют по схеме: ... При полном синтезе кокаина получают стереоизомеры ..., из ..., а затем из рацемата ... выделяют ...
- 45.11. Кокаина гидрохлорид (...) имеет химическую структуру: ..., его рациональное название ... По физическим свойствам это ..., его растворимость ..., он сходен в этом отношении с ... Ион хлора открывают по ... ГФ X рекомендует для установления подлинности капельную реакцию с ..., в результате которой образуется ... в отличие от ... Обнаружение в молекуле ... остатков ... спирта и ... кислоты основано на ..., происходят реакции: ... Кокаина гидрохлорид можно идентифицировать с помощью ... реактивов, например ..., а также по выделению ... при действии ... Реакции Витали—Морена кокаин ... в отличие от ...
- 45.12. Доброкачественность кокаина устанавливают подобно ... по наличию примесей ..., в том числе ... Их обнаруживают по ... Устанавливают также предел ... Количественное определение по ГФ X выполняют методом ... Определить можно также путем ... или ... методом по образованию ...
- 45.13. Хранят кокаин по списку ... в ... склянках, ... месте, чтобы предотвратить ... Применяют в качестве ... средства для ... в виде ... Высшие дозы ... Большим недостатком кокаина является ..., обусловленное ..., что приводит к ... Кроме того, кокаин отличается ..., а его растворы ... Все это вызвало необходимость изучения ... и создания ... В результате этих исследований синтезированы ... препараты в ряду производных ...

Глава 46. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИДИНА

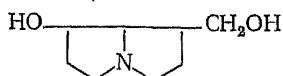
46.1. Пирролизидин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, включающую два пирролидиновых цикла. Структурной основой ряда алкалоидов, выделенных из различных видов крестовника (*Senecio*) и других семейств является 1-метилпирролизидин (гелиотридан).



В 1935 г. А. П. Ореховым и Р. А. Коноваловой из корней и травы крестовника широколистного (*Senecio plathyphyllus*) были выделены алкалоиды платифиллин, сенецифиллин и установлена принадлежность этой группы алкалоидов к производным 1-метилпирролизидина. За-

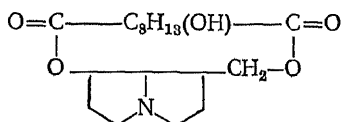
слуга открытия этой гетероциклической системы, ее исследования и подтверждения структуры путем синтеза принадлежит Г. П. Меньшикову с сотрудниками.

Алкалоиды — производные 1-метилпирролизидина по химическому строению представляют собой циклические диэфиры. При щелочном гидролизе они образуют одну дикарбоновую кислоту или две монокарбоновые кислоты и циклический аминоксирт платинецин, представляющий собой диоксигелиотридан (1-оксиметил-7-оксипирролизидин):

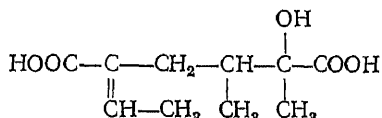


В молекуле платифиллина платинецин связан с двухосновной сенециониновой кислотой.

Общая формула платифиллина может быть представлена следующим образом:



Двухосновная сенециониновая кислота по химической структуре представляет собой 2-окси-3-метилгептен-5-дикарбоновую-2,5 кислоту:



46.2. ГФХ включен препарат платифиллина гидротартрат (табл. 98), являющийся левовращающим оптическим изомером.

Таблица 98

Свойства платифиллина гидротартрата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Plathyphyllini hydrotartras — платифиллина гидротартрат (ГФХ, ст. 541)	Белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым своеобразным запахом, горького вкуса. Температура плавления 190—195 °С (с разл.). Удельное вращение от —38 до —40° (5% водный раствор)	Легко растворим в воде, очень малорастворим в спирте, трудно растворим в горячем спирте, практически нерастворим в хлороформе и эфире

От других солей алкалоидов он отличается тем, что очень мало растворим в спирте и практически нерастворим в хлороформе. Наличие связанной виннокаменной кислоты устанавливают с помощью реакции, основанной на взаимодействии с ионом калия (с. 20).

Для обнаружения основания платифиллина ГФХ рекомендует реакцию осаждения с общеалкалоидным реактивом Майера (раствор дихлорида ртути в йодиде калия), а также цветную реакцию с β-нафтолом в присутствии концентрированной серной кислоты (зеленое окрашивание).

- 46.2. В ГФ Х включен препарат платифиллина ... (...), его формула: Он является ... изомером. По свойствам представляет ..., легко растворим в От других препаратов ... отличается Наличие связанной ... устанавливают реакцией с ионом ... , химизм которой: Для обнаружения основания алкалоида ... ГФ Х рекомендует реакцию ..., а также ... реакцию с Подобно другим ... эфирам платифиллин дает ... реакцию, которая основана на Схема этой реакции: ...
- 46.3. Доброкачественность препарата устанавливают по ... и путем обнаружения примеси Количественно определяют по ГФ Х методом ... или путем ... (индикатор ...). Колориметрическое определение основано на Хранят по списку ... в ... таре. Применяют в качестве ... средства. Внутрь назначают по ... , подкожно по ... в виде ... при В глазной практике используют ... растворы подобно ... как средство
- 46.4. Замещителем платифиллина гидротартрата ... (...) является сопутствующим Он содержится в ... и представляет ... эфир ... и кислот Формула саррацина: Физические свойства, способы ... саррацина идентичны В отличие от платифиллина он проявляет ... действие. Назначают внутрь по ... при

Глава 47. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

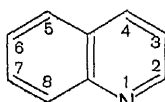
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

47.1. Важнейшим природным источником получения производных хинолина является хинная корка, содержащая 24 алкалоида (2—15%). Получают хинную корку от различных видов хинного дерева (Cinchona), произрастающих в Южной Америке и культивируемых на острове Ява. Хинная корка известна как противомаларийное средство с начала XVII века. Алкалоид хинин был выделен из нее профессором Харьковского университета Ф. И. Гизе в 1814 г., а затем в 1820 г. французскими учеными Пельтье и Кавенту.

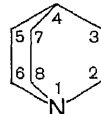
В СССР различные виды хинного дерева культивируются на Черноморском побережье. Сумма алкалоидов (хинина, цинхонидина, гидрохинина, хинидина и др.), выделенных из стеблей, корней и листьев этих растений, названы «советский хинет».

Наличие гетероцикла хинолина в молекуле хинина было установлено А. М. Бутлеровым и А. Н. Вышнеградским. Химическая структура хинина выяснена в 1907 г., а полный синтез осуществлен в 1945 г. американскими учеными Вудвордом и Дерингом. Крупные исследования в области изучения химической структуры хинина и получения его синтетических аналогов были выполнены во ВНИХФИ М. В. Рубцовым, О. Ю. Магидсоном и др. Однако синтез хинина имеет только теоретическое значение.

47.2. Структурной основой большинства алкалоидов, содержащихся в хинной корке, являются две гетероциклические системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидий (конденсированная система, состоящая из двух пиперидиновых циклов).



хинолин

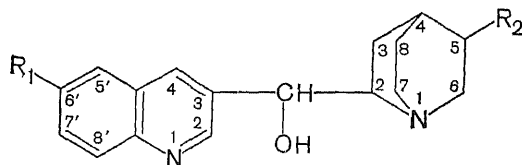


хинуклидин

В молекуле хинина эти два цикла связаны между собой карбинольной группой — $\text{C}(\text{OH})$ —.

Алкалоиды хинной корки различаются не только по химической структуре. Некоторые из них являются оптическими изомерами, причем фармакологическая активность находится в зависимости как от химической структуры, так и от оптической изомерии.

Общая формула алкалоидов хинной корки:



Алкалоиды отличаются друг от друга радикалами R_1 и R_2 (см. ниже):

R_1 :	R_2 :	Название алкалоида	
		l-изомер:	d-изомер
$\text{CH}_3\text{O}-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	хинин	хинидин
$\text{H}-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	цинхонидин	цинхопин
$\text{CH}_3\text{O}-$	CH_3-CH_2-	гидрохинин	гидрохинидин
$\text{H}-$	CH_3-CH_2-	гидроцинхонидин	гидроцинхонин
$\text{HO}-$	$\text{CH}_2=\text{CH}-$	купреин	

Применяемые в медицинской практике алкалоиды хинин и хинидин по химическому строению представляют собой 6'-метоксихинолин (4')-5-винилхиноклидил-(2)-карбинолы, но являются оптическими антиподами. Относительно химических свойств — это двутретичные азот-содержащие основания. Поэтому они способны образовывать соли.

ПРЕПАРАТЫ ХИНИНА

47.3. В ГФ X включены три препарата: дигидрохлорид, гидрохлорид и сульфат хинина (табл. 99). Источником их получения является хинная корка. Поскольку в растительном сырье алкалоиды содержатся в виде солей хинной кислоты, измельченную хинную корку обрабатывают известковым молоком в смеси со щелочью. Образовавшиеся основания извлекают бензолом, получая сумму алкалоидов. Хинин отделяют в виде мало растворимого сульфата. Остальные алкалоиды разделяют с помощью ионообменной хроматографии. Хинина сульфат очищают перекристаллизацией и переводят вновь в основание. Из основания получают хинина дигидрохлорид и гидрохлорид.

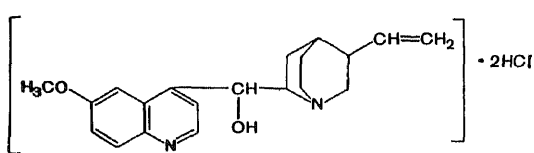
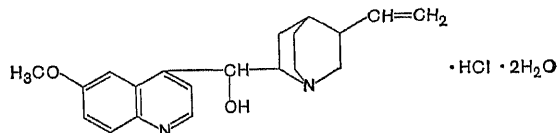
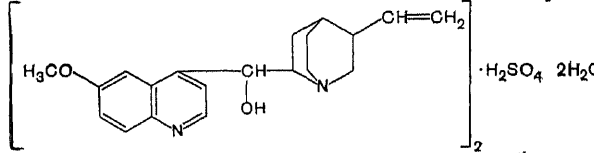
47.4. По физическим свойствам (см. табл. 99) препараты хинина представляют собой бесцветные кристаллические вещества, без запаха, отличающиеся очень горьким вкусом. Под действием света постепенно желтеют. Все они являются левовращающими оптическими изомерами, что легко установить по способности растворов вращать влево плоскость поляризованного луча.

Препараты отличаются по растворимости в воде: дигидрохлорид — очень легко растворим, гидрохлорид — растворим, а сульфат — мало растворим. Менее значительно отличается растворимость препаратов в спирте и хлороформе (см. табл. 99).

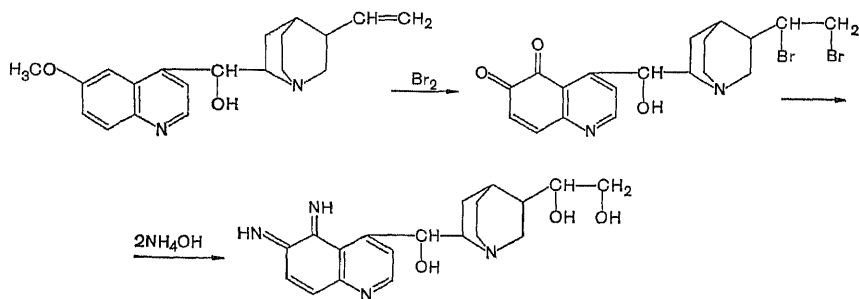
Хинина сульфат можно отличить от гидрохлорида и дигидрохлорида не только по растворимости в воде, но и с помощью реакций на хлор- и сульфат-ионы.

47.5. Общими испытаниями на основание хинина (по ГФ X) является образование флуоресцирующих растворов при добавлении разведенной серной кислоты и так называемая таллейохинная проба. Последняя основана на окислении метоксильной группы в молекуле хинина бром-

Свойства препаратов алкалоидов — производных хинолина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Chinini dihydrochloridum — хинина дигидрохлорид</p>  <p>6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола дигидрохлорид (ГФ X, ст. 145)</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет. Удельное вращение 3% раствора в 0,1 н. растворе соляной кислоты около -225° (в пересчете на сухое вещество)</p>	<p>Очень легко растворим в воде, растворим в спирте, трудно растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире</p>
<p>Chinini hydrochloridum — хинина гидрохлорид</p>  <p>6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола гидрохлорид (ГФ X, ст. 147)</p>	<p>Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Выветривается, под действием света желтеет. Удельное вращение 3% раствора в 0,1 н. растворе соляной кислоты около -245° (в пересчете на сухое вещество)</p>	<p>Растворим в воде, легко растворим в кипящей воде и спирте, растворим в хлороформе с выделением капелек воды</p>
<p>Chinini sulfas — хинина сульфат</p>  <p>6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхиноклидил-(2)]-карбинола сульфат (ГФ X, ст. 149)</p>	<p>Бесцветные, блестящие, шелковистые, игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света желтеет. Удельное вращение 3% раствора в 0,1 н. растворе соляной кислоты около -240° (в пересчете на сухое вещество)</p>	<p>Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в хлороформе, растворим в воде, подкисленной минеральной кислотой</p>

ной водой до образования орто-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию диминопроизводных орто-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый цвет:



Алкалоиды хинной корки, не содержащие в молекуле метоксильной группы (с. 360), этой реакции не дают.

Для идентификации препаратов хинина можно использовать обще-алкалоидные реактивы: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорновольфрамовую кислоту. Подкисленный серной кислотой раствор хинина в спирте при взаимодействии со спиртовым раствором йода образует характерные (в виде листочков) зеленые кристаллы герепатита:

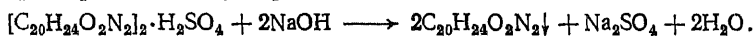


При испытании доброкачественности устанавливают предельное содержание других алкалоидов хинной корки, кислотность или щелочность.

47.6. Количественное определение препаратов хинина (по ГФ X) выполняют гравитационным методом. Способ заключается в осаждении основания хинина из препаратов (раствором едкого натра), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании остатка, полученного после удаления хлороформа.

Известны также способы определения (ГФ IX), основанные на нейтрализации препаратов 0,1 н. раствором едкого натра в смеси спирта и хлороформа (индикатор фенолфталеин).

Оба способа определения основаны на реакции нейтрализации солей, например хинина сульфата:



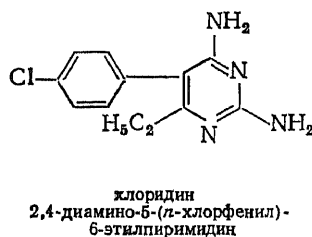
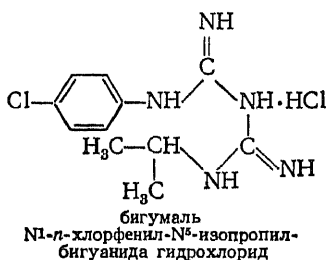
Хранят препараты в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света, так как под его влиянием хинин постепенно разлагается, приобретая желтое окрашивание.

47.7. Препараты хинина применяют в качестве противомаларийных средств. Назначают хинина сульфат и гидрохлорид внутрь по 1,0—2,0 г в сутки, а хинина дигидрохлорид — для парентерального введения по 1—2 мл 25—50% раствора. Помимо нарушения жизнедеятельности эритроцитарных бесполок форм малярийного плазмодия, хинин угнетает центральную нервную систему и терморегулирующие центры, снижает возбудимость сердечной мышцы, усиливает сокращения мускулатуры матки, сокращает селезенку. Ввиду столь разностороннего действия на организм хинин в настоящее время почти полностью заменен синтетическими противомаларийными средствами. Вместе с тем влияние хинина на мускулатуру матки используется для стимулирования родовой деятельности (по 0,2 г 5—6 раз при родах). Способность хинина действовать на сердечную мышцу используется для предупреждения приступов пароксизмальной тахикардии.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ ХИНИНА

47.8. Исследование зависимости между химической структурой аналогов хинина и их противомаларийной активностью позволило сделать заключение, что синтетические заменители могут быть получены среди более простых соединений хинолина или акридина. На основании этих предпосылок, в результате проведенных многолетних исследований советских ученых М. В. Рубцова, О. Ю. Магидсона во ВНИХФИ были изучены закономерности по влиянию химической структуры на физиологическую активность. Результатом этих исследований явилось создание высокоэффективных противомаларийных средств в ряду производных хиполина (с. 293) и акридина (с. 330).

47.9. В последующем поиски противомаларийных средств были предприняты также в ряду производных пиримидина, в результате чего создан препарат хлоридин. Исследование производных пиримидина явилось основой для изучения соединений с открытой бигуанидиновой структурой. Вот почему, несмотря на различие классов химических соединений, противомаларийные препараты хлоридин и бигумаль имеют сходство в химической структуре:



47.10. Бигумаль (Bigumalum) включен в ГФ X. По физическим свойствам он напоминает препараты хинина. Так, он имеет горький вкус, мало растворим в воде, трудно — в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность его устанавливают подобно гидрохлоридам алкалоидов: по наличию иона хлора, выделяют с помощью раствора едкого натра основание, и проверяют его температуру плавления. Бигуанидиновую часть молекулы обнаруживают с помощью растворов сульфата меди и аммиака. Образующийся комплекс извлекается бензолом, окрашивая его в пурпурно-красный цвет.

При действии на водный раствор препарата 0,1 н. раствором йода выпадает оранжево-бурый осадок.

Количественное определение бигумалья по ГФ X выполняют подобно препаратам хинина гравитационным методом. Основание препарата осаждают действием раствора едкого натра и многократно извлекают эфиром. После высушивания и очистки извлечения эфир отгоняют, остаток сушат и взвешивают.

Известен также экстракционно-фотометрический способ определения бигумалья, основанный на взаимодействии с эозинатом натрия.

47.11. Хранят препарат по списку Б в хорошо укупленной таре. Применяют в качестве лечебного и профилактического противомаларийного средства, воздействующего на бесполое формы малярийных плазмодиев (шизонты). Назначают курсами по 0,3 г в течение 5 дней. Высшие дозы: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.

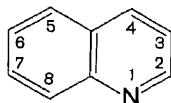
Аналогичным противомаларийным действием обладает хлоридин (Chloridinum). Его назначают до 0,03 г в сутки в течение 3 дней. Хлоридин применяют также для лечения и профилактики токсоплазмоза (заболевание, вызванное простейшими).

Текст-задание

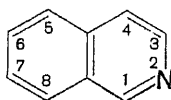
- 47.1. Основной ... источник получения алкалоидов — производных хинолина — .., содержит ... Получают ее из ... (...), произрастающих в .. и культивируемых на Хинная корка известна с ... как Алкалоид ... впервые выделен ... в ... г., а затем В СССР ... виды ... дерева культивируют на Сумма алкалоидов .., выделенных из .. названа Гетероцикл хинолин в ... открыт Структура хинина установлена в ... г., а синтез осуществлен ... в ... г. Исследования в области ... выполнены в СССР во Синтез хинина имеет ... значение.
- 47.2. Структурной основой ... алкалоидов являются гетероциклы ... и ..., их формулы: В молекуле хинина они связаны Алкалоиды ... корки различаются по ..., их ... активность зависит от ... и Общая формула этих алкалоидов: ... ; названия ... и ... изомеров и их функциональные группы: Хинин и хинуклидин имеют рациональное название ... и являются ... изомерами. По химическим свойствам они ..., способные образовывать ... соли.
- 47.3. В ГФ X включены три препарата хинина: дигидрохлорид (...), гидрохлорид (...) и сульфат (...), их химические формулы: Источником получения препаратов ... служит Ее обрабатывают ... (так как алкалоиды содержатся в виде (...), затем образовавшиеся ... извлекают Хинин отделяют в виде ..., который очищают ... и переводят в ... с помощью Из основания .. получают ... и
- 47.4. По свойствам препараты хинина ... вещества, отличаются ... вкусом, под действием света Они являются ... изомерами, что можно установить по Препараты различаются по растворимости в воде, так как Растворимость их в спирте и хлороформе Хинина сульфат можно отличить от ... с помощью реакций на ... ионы.
- 47.5. Общим испытанием на препараты ... хинина (по ГФ X) является образование ... растворов при ... и так называемая ... проба. Последняя основана на ... и образовании ..., окрашенных в Схема этой реакции: Ее не дают Идентифицируют препараты также с помощью ... реактивов, например, Со ... раствором йода в ... среде образуется ... состава: Доброкачественность устанавливают по
- 47.6. Количественное определение по ГФ X выполняют ... методом, основанным на Известен также способ ... в смеси ... (индикатор ...). Хлороформ добавляют для В основе обоих способов лежит реакция ..., химизм которой: Хранят препараты в ... таре, предохраняя от ..., так как под его влиянием
- 47.7. Препараты хинина применяют в качестве ... средств. Назначают хинина сульфат и ... внутрь по ..., а дигидрохлорид ... по Помимо действия на ..., хинин угнетает ..., снижает ... усиливает сокращения Ввиду ... действия на ... организм хинин ... заменен Влияние хинина на ... матки использовано для ..., а действие на сердце — для
- 47.8. Исследование зависимости между ... и ... активностью ... хинина позволило предположить, что На основе этих предположений ... учеными ... в результате ... были созданы Результатом этих исследований явилось создание ... в ряду производных ... и Общие формулы полученных препаратов:
- 47.9. Поиски ... средств в ряду производных ... привели к созданию препарата Эти исследования явились также основой для Поэтому препараты бигумаль (...) и хлоридин (...) имеют сходство как в ..., так и в Их формулы: ... , рациональные названия
- 47.10. Бигумаль сходен по ... с препаратами ... ; он имеет ... вкус, растворимость его Подлинность бигумалья устанавливают подобно ... по иону ... и путем выделения Бигуанидиновую часть молекулы обнаруживают по Со ... раствором йода образуется Количественно бигумаль определяют ... методом. Методика основана на Известен также экстракционно-фотометрический способ, основанный на
- 47.11. Хранят бигумаль по списку ... в ... таре. Применяют в качестве ... средства, воздействующего на Назначают ... по ... в течение Высшие дозы Аналогичным ... действием обладает ..., который назначают до ... в сутки в течение Хлоридин применяют также для

Глава 48. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

48.1. Isoхинолин отличается от хинолина расположением атома азота в гетероциклической системе:



ХИНОЛИН



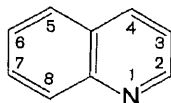
ИЗОХИНОЛИН

Текст-задание

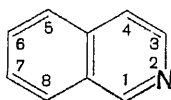
- 47.1. Основной ... источник получения алкалоидов — производных хинолина — .., содержит ... Получают ее из ... (...), произрастающих в .. и культивируемых на Хинная корка известна с ... как Алкалоид ... впервые выделен ... в ... г., а затем В СССР ... виды ... дерева культивируют на Сумма алкалоидов .., выделенных из .. названа Гетероцикл хинолин в ... открыт Структура хинина установлена в ... г., а синтез осуществлен ... в ... г. Исследования в области ... выполнены в СССР во Синтез хинина имеет ... значение.
- 47.2. Структурной основой ... алкалоидов являются гетероциклы ... и ..., их формулы: В молекуле хинина они связаны Алкалоиды ... корки различаются по ..., их ... активность зависит от ... и Общая формула этих алкалоидов: ... ; названия ... и ... изомеров и их функциональные группы: Хинин и хинуклидин имеют рациональное название ... и являются ... изомерами. По химическим свойствам они ..., способные образовывать ... соли.
- 47.3. В ГФ X включены три препарата хинина: дигидрохлорид (...), гидрохлорид (...), и сульфат (...), их химические формулы: Источником получения препаратов ... служит Ее обрабатывают ... (так как алкалоиды содержатся в виде (...), затем образовавшиеся ... извлекают Хинин отделяют в виде ..., который очищают ... и переводят в ... с помощью Из основания .. получают ... и
- 47.4. По свойствам препараты хинина ... вещества, отличаются ... вкусом, под действием света Они являются ... изомерами, что можно установить по Препараты различаются по растворимости в воде, так как Растворимость их в спирте и хлороформе Хинина сульфат можно отличить от ... с помощью реакций на ... ионы.
- 47.5. Общим испытанием на препараты ... хинина (по ГФ X) является образование ... растворов при ... и так называемая ... проба. Последняя основана на ... и образовании ..., окрашенных в Схема этой реакции: Ее не дают Идентифицируют препараты также с помощью ... реактивов, например, Со ... раствором йода в ... среде образуется ... состава: Доброкачественность устанавливают по
- 47.6. Количественное определение по ГФ X выполняют ... методом, основанным на Известен также способ ... в смеси ... (индикатор ...). Хлороформ добавляют для В основе обоих способов лежит реакция ..., химизм которой: Хранят препараты в ... таре, предохраняя от ..., так как под его влиянием
- 47.7. Препараты хинина применяют в качестве ... средств. Назначают хинина сульфат и ... внутрь по ..., а дигидрохлорид ... по Помимо действия на ..., хинин угнетает ..., снижает ... усиливает сокращения Ввиду ... действия на ... организм хинин ... заменен Влияние хинина на ... матки использовано для ..., а действие на сердце — для
- 47.8. Исследование зависимости между ... и ... активностью ... хинина позволило предположить, что На основе этих предположений ... учеными ... в результате ... были созданы Результатом этих исследований явилось создание ... в ряду производных ... и Общие формулы полученных препаратов:
- 47.9. Поиски ... средств в ряду производных ... привели к созданию препарата Эти исследования явились также основой для Поэтому препараты бигумаль (...), и хлоридин (...) имеют сходство как в ..., так и в Их формулы: ..., рациональные названия
- 47.10. Бигумаль сходен по ... с препаратами ... ; он имеет ... вкус, растворимость его Подлинность бигумалья устанавливают подобно ... по иону ... и путем выделения Бигуанидиновую часть молекулы обнаруживают по Со ... раствором йода образуется Количественно бигумаль определяют ... методом. Методика основана на Известен также экстракционно-фотометрический способ, основанный на
- 47.11. Хранят бигумаль по списку ... в ... таре. Применяют в качестве ... средства, воздействующего на Назначают ... по ... в течение Высшие дозы Аналогичным ... действием обладает ..., который назначают до ... в сутки в течение Хлоридин применяют также для

Глава 48. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

48.1. Изохинолин отличается от хинолина расположением атома азота в гетероциклической системе:

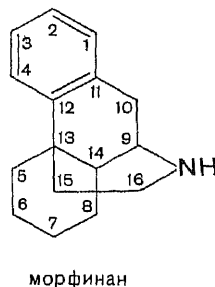
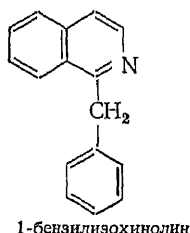
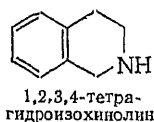


ХИНОЛИН



ИЗОХИНОЛИН

Из многочисленных алкалоидов — производных изохинолина в медицине применяют в основном три группы препаратов: производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 1-бензилизохинолина и морфинана.



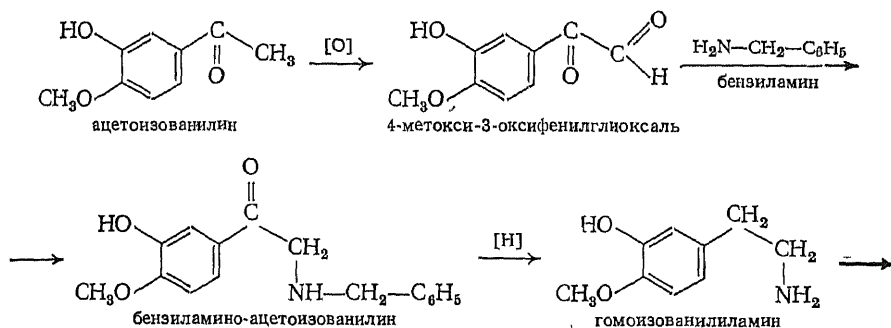
Морфинан представляет собой довольно сложную гетероциклическую систему, состоящую из частично гидрированного ароматического ядра фенантрена, конденсированного с пиперидином. Однако обычно его рассматривают как конденсированную систему фенантрена с изохинолином.

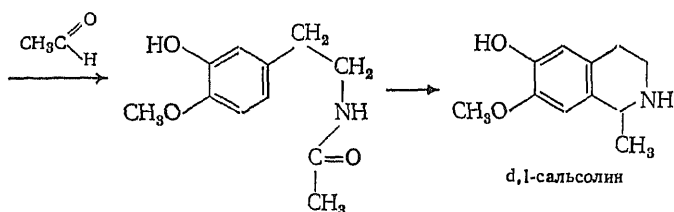
ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ — ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

48.2. К этой группе относятся сольсолин и сольсолидин, выделенные в 1933 г. А. П. Ореховым и Н. Ф. Проскурниной из произрастающего в Средней Азии растения солянка Рихтера (*Salsola Richteri*). В его плодах и цветках содержится 0,7—1,4% суммы алкалоидов в виде солей органических кислот. Благодаря наличию в молекуле асимметрического атома углерода сольсолин и сольсолидин существуют в виде оптических изомеров. Из растения извлекаются либо рацемат, либо правовращающий (сольсолин) или левовращающий (сольсолидин) изомер. Выбор той или иной формы зависит от времени сбора сырья.

Извлекают основания алкалоидов из сырья (после обработки раствором аммиака) дихлорэтаном. Затем с помощью 10% раствора серной кислоты основания переводят в сульфаты. Разделение смеси алкалоидов обусловлено лучшей растворимостью в воде основания сольсолидина, которое остается в маточном растворе после обработки раствором аммиака. Осаждающееся основание сольсолина подвергают очистке, а затем оба основания переводят в гидрохлориды и перекристаллизовывают.

Известны различные способы синтеза сольсолина. Схема одного из них:





48.3. В медицине применяют гидрохлориды сальсолина и сальсолидина. Последний ввиду ограниченности применения не включен в ГФ X. По физическим свойствам препараты представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде (табл. 100).

Таблица 100

Свойства препаратов алкалоидов — производных тетрагидроизохинолина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Salsolini hydrochloridum — сальсолина гидрохлорид</p> <p>1-Метил-6-окси-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид (ГФ X, ст. 592)</p>	<p>Белый или белый с очень слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок Температура плавления 197—203 °С</p>	<p>Растворим в воде</p>
<p>Salsolidini hydrochloridum — сальсолидина гидрохлорид</p> <p>1-Метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид (ГФ IX, ст. 428)</p>	<p>Белый или белый с очень слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, без запаха Температура плавления 215—235 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в хлороформе</p>

Они очень сходны по химической структуре. Сальсолидин отличается только наличием метоксильной группы (вместо фенольного гидроксила) в положении 6, т. е. является метиловым эфиром сальсолина. Имея в молекуле фенольный гидроксил, сальсолин лучше, чем сальсолидин, растворяется в щелочах (образуя фенолят) и приобретает синее окрашивание, взаимодействуя с раствором хлорида окисного железа. С помощью этой реакции можно отличить препараты друг от друга.

Сальсолин и сальсолидин дают характерные цветные реакции с бромной водой, образуя окрашенные в ярко-красный (сальсолин) или желтый (сальсолидин) цвет осадки полибромпроизводных. Окрашенные продукты получают при действии на препараты концентрированной азотной кислоты, а также раствора нитропруссиды натрия в щелочной среде

48.4. Наличие хлор-иона устанавливают реакцией, основанной на взаимодействии гидрохлоридов с раствором нитрата серебра. Эта реакция лежит в основе обратного аргентометрического определения (с. 137), рекомендуемого ГФ IX для количественной оценки препаратов.

По ГФ X количественное определение сальсолина гидрохлорида выполняют титрованием в среде безводной уксусной кислоты (подобно другим гидрохлоридам органических оснований в присутствии ацетата окисной ртути).

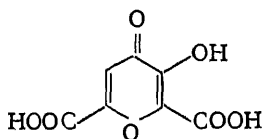
Известны также способы йодометрического (основанные на образовании полийодидов) и фотоколориметрического определения сальсолина. Последний основан на реакции азосочетания сальсолина с диазотированным сульфацилом. Сальсолидин этой реакции не дает ввиду отсутствия незамещенного фенольного гидроксила.

48.5. Хранят препараты по списку Б, в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла. Применяют сальсолина и сальсолидина гидрохлориды в качестве спазмолитических (гипотензивных) средств при гипертонической болезни и спазмах сосудов мозга. Назначают внутрь по 0,03 г или подкожно по 1 мл 1% раствора. Высшие дозы: разовая 0,1 г, суточная 0,3 г.

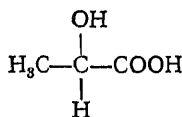
АЛКАЛОИДЫ ОПИЯ

Выделение алкалоидов из опия

48.6. Источником получения алкалоидов — производных 1-бензилозохинолина и фенантренизохинолина является опий. Опий — млечный сок незрелых плодов мака снотворного (*Papaver somniferum*). Содержит ценнейшие в медицинском отношении алкалоиды, в том числе морфин, наркотин, папаверин, кодеин, тебаин. Эти алкалоиды либо сами применяются в качестве лекарственных средств, либо являются источником получения их полусинтетических аналогов. В опии содержится около 25 различных алкалоидов. Они составляют 20—25% общей массы опия и находятся в основном в виде солей меконовой (β -окси- γ -пирон- α, α -дикарбоновой), молочной и серной кислот.



меконовая кислота



молочная кислота

Кроме алкалоидов, в состав опия входят углеводы, белки, смолы, воски, жиры, пигменты и другие вещества.

Разделение такой многокомпонентной смеси представляет очень сложную и трудоемкую задачу. Алкалоиды из опия извлекают теплой водой (при 50—55 °С), затем фильтрат концентрируют в вакууме при 60—70 °С. В нерастворившейся части содержится около $\frac{2}{3}$ основания наркотина, который извлекают дихлорэтаном. Смесь алкалоидов, содержащихся в концентрированном экстракте (в виде солей), разделяют различными методами.

В нашей стране наиболее широко применяют для этой цели метод, предложенный С. И. Каневской и Б. А. Клячкиной, позволяющий произвести выделение алкалоидов с наибольшим выходом и с наиболее высокой степенью чистоты (см. схему на с. 369).

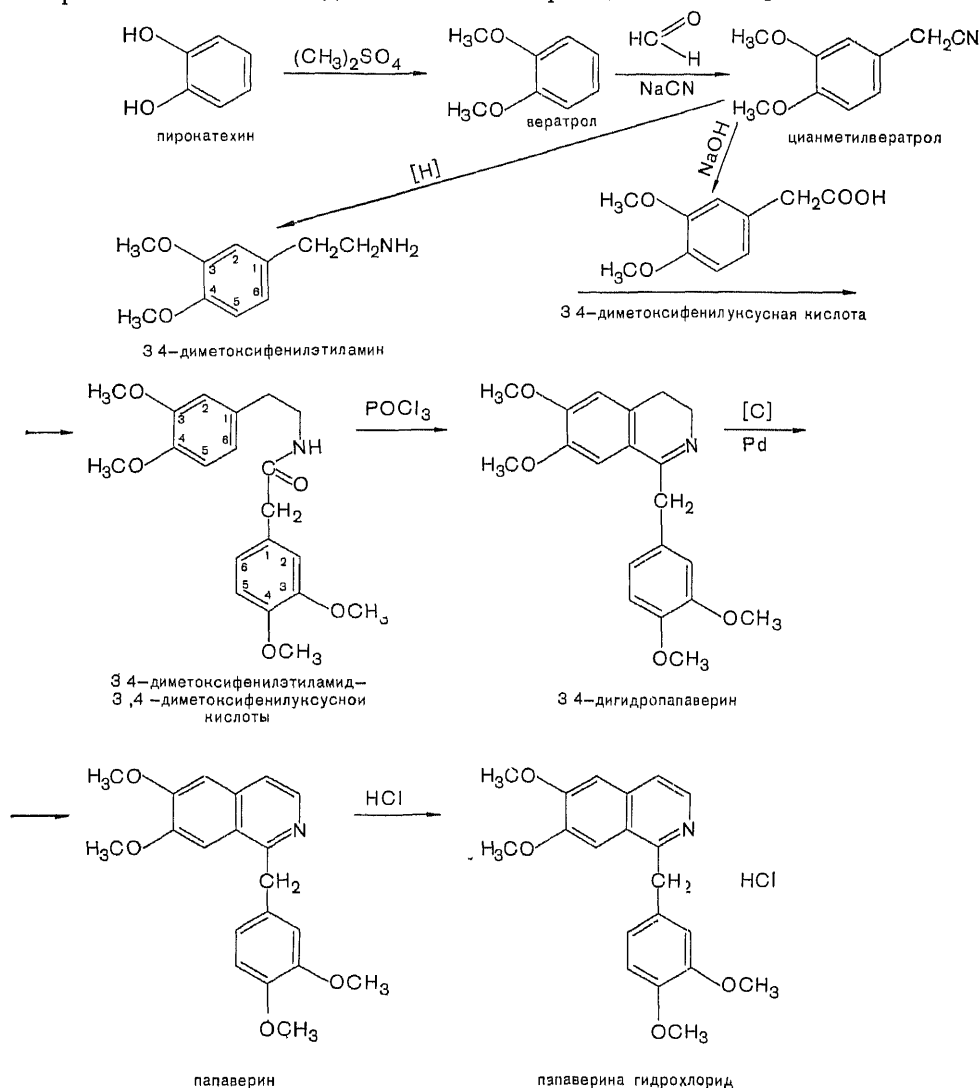
48.7. Процесс выделения алкалоидов опия можно представить в виде общей схемы последовательного разделения предварительно извлеченного из опия сгущенного водного экстракта.

Для очистки экстрактов и разделения смесей алкалоидов широко применяют хроматографические методы.

Алкалоиды — производные бензилизохинолина

Папаверин и его синтетические аналоги

48.8. Папаверин был впервые выделен Мерком в 1884 г. из опия, который содержит 0,4—1,5% этого алкалоида. Столь малое содержание, естественно, не может удовлетворить огромную потребность в этом препарате, поэтому уже в 1910 г. был осуществлен первый синтез папаверина. Наиболее простым и экономичным является так называемый пирокатехиновый метод синтеза папаверина, схема которого:

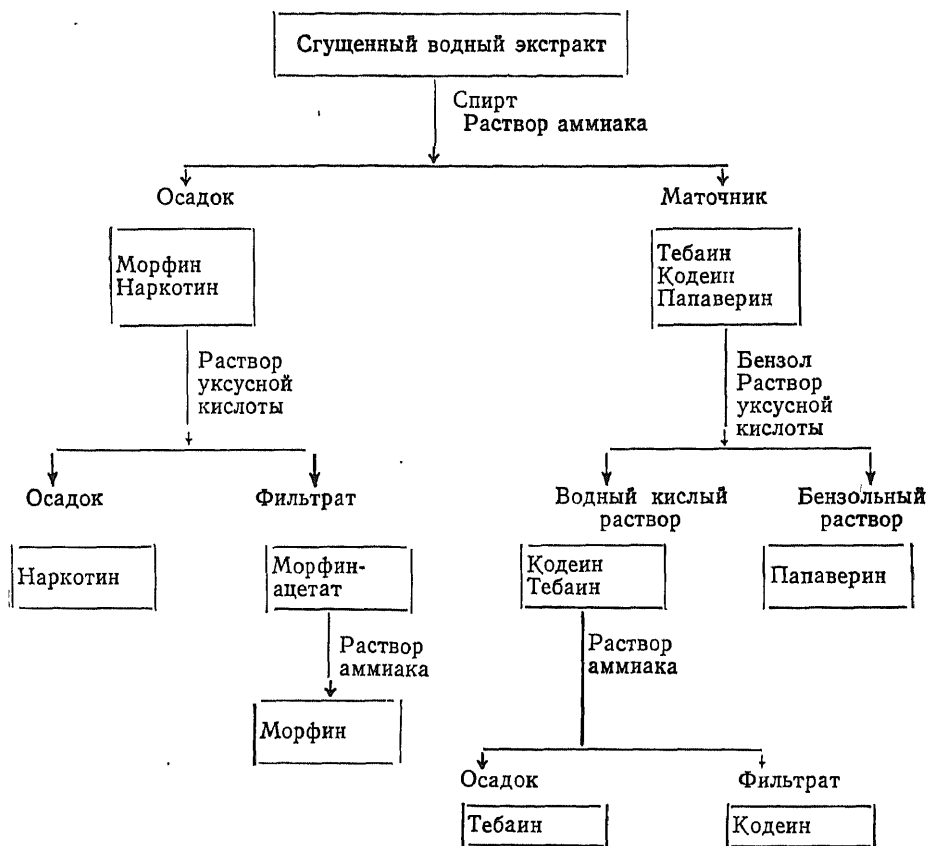


Папаверин является слабым основанием, соли его легко гидролизуются, поэтому последний этап синтеза — получение гидрохлорида выполняют в спиртовой среде, действуя рассчитанным количеством хлористого водорода. Спирт предотвращает гидролиз.

Природный и синтетический папаверин идентичны в фармакологическом отношении.

48.9. Фармакопейный препарат папаверина гидрохлорид несколько отличается от подобных солей других алкалоидов тем, что мало растворим в спирте. Он медленно растворим в воде (табл. 101).

Схема разделения основных алкалоидов опия по методу Каневской — Клячкиной



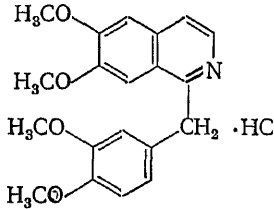
Подлинность препарата (ГФ X) устанавливают по иону хлора и выделению под действием ацетата натрия осадка основания папаверина, которое после очистки и высушивания должно иметь температуру плавления 145—147 °С. Используют также общеалкалоидные реактивы, применение которых основано на окислении папаверина. Так, под действием концентрированной азотной кислоты препарат приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании на водяной бане. При нагревании смеси препарата с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание.

Окрашенные продукты образуются также при действии реактивом Марки. В результате этой реакции происходит образование сульфата метиленбиспапаверина. При последующем действии бромной водой и раствором аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в спирте окрашивает раствор в аметистовый цвет. Эта реакция является специфичной для папаверина и используется для его колориметрического определения.

Препарат дает также некоторые осадочные реакции. Бромная вода выделяет из раствора желтый осадок бромпапаверина гидробромида $C_{20}H_{20}O_4NBг \cdot HBг$; спиртовой раствор йода — темно-красные кристаллы гидроиодида дийодпапаверина $C_{20}H_{19}O_4N \cdot I_2 \cdot HI$; пикриновая кислота осаждает желтый пикрат (с температурой плавления 220 °С). Осадки образуются также с реактивами Драгендорфа, Майера и др.

48.10. Количественно определяют подобно другим гидрохлоридам алкалоидов методом неводного титрования (ГФ X) или путем нейтрализации в спиртовой среде (индикатор фенолфталеин).

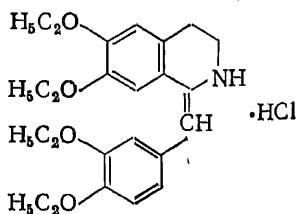
Свойства папаверина гидрохлорида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Paraverini hydrochloridum — папаверина гидрохлорид</p>  <p>6,7-Диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)-изохинолина гидрохлорид (ГФ X, ст. 503)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса</p>	<p>Медленно растворим в 40 частях воды, мало растворим в спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире</p>

Хранят по списку Б, в хорошо укуповенной таре, чтобы не допускать окисления препарата.

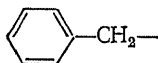
Применяют в качестве спазмолитического средства при спазмах кровеносных сосудов (гипертония, стенокардия, мигрень) и гладкой мускулатуры органов брюшной полости (холециститы, спастические колиты, спазмы мочевых путей), а также при бронхиальной астме. Высшие дозы (внутрь): разовая 0,2 г, суточная 0,6 г.

Очень сходен с папаверином по химическому строению и действию на организм препарат но-шпа (Nospanum),



изготавливаемый в Венгерской Народной Республике.

Исследование зависимости между химической структурой и фармакологическим действием структурных аналогов папаверина позволило установить, что спазмолитическая активность обусловлена наличием бензильного радикала:



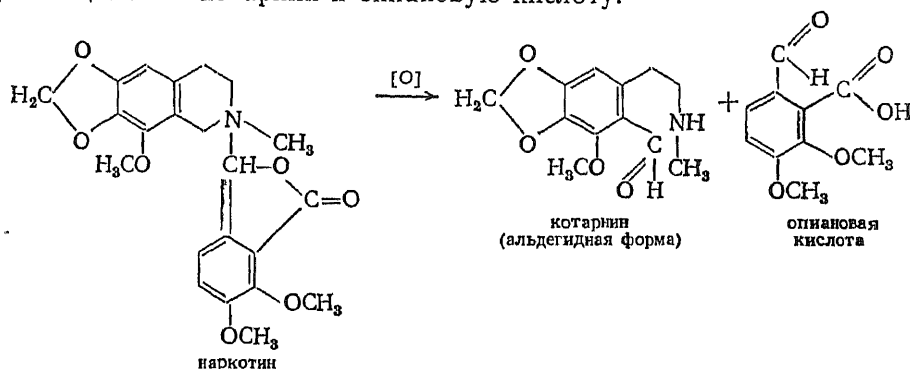
Исходя из этого было синтезировано и исследовано большое число бензилпроизводных гетероциклического ряда, из которых дибазол (с. 262) оказался эффективным синтетическим аналогом папаверина.

Весьма перспективными для поисков спазмолитических средств папавериноподобного действия оказались производные сложных эфиров арилатифатических кислот (с. 132), из которых апрофен, тифен, метацин включены в ГФ X.

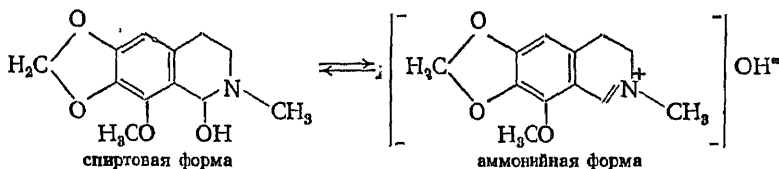
Наркотин и его производные

48. 11. Алкалоид наркотин содержится в опиуме в количестве 5—8%. В медицине наркотин не применяют, однако он является исходным продуктом для получения ценного лекарственного средства котарнина хлорида (стиптицина).

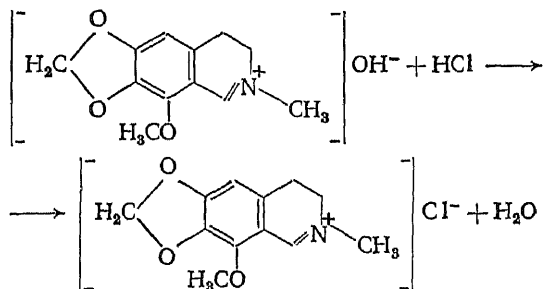
При окислении разбавленной азотной кислотой наркотин образует два вещества — котарнин и опиановую кислоту:



Котарнин отделяют от опиановой кислоты, действуя раствором щелочи; он осаждается, а в растворе остается опианат натрия. Котарнин может существовать не только в альдегидной, но также в спиртовой и аммонийной формах:



Кристаллический котарнин находится в спиртовой форме; водные растворы (в нейтральной и слабокислой среде) содержат в основном аммонийную форму. При взаимодействии последней с соляной кислотой происходит образование котарнина хлорида (по типу образования четвертичных солей аммониевых оснований):



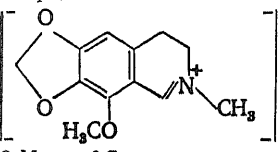
48.12. Фармакопейный препарат котарнина хлорид по внешнему виду отличается от других препаратов алкалоидов светло-желтой окраской (табл. 102). Он дает положительную реакцию на ион хлора, а при нагревании с флороглюцином и концентрированной серной кислотой приобретает красное окрашивание. При действии раствором йода из раствора препарата выпадает белый осадок периодида котарнина (его температура плавления 144—148 °С).

При испытании доброкачественности устанавливают отсутствие примесей посторонних алкалоидов и органических оснований, в том числе источника получения — алкалоида наркотина.

Количеством определяют (по ГФ X) подобно другим гидрохлоридам алкалоидов методом титрования в безводной среде. Можно также применять прямое аргентометрическое титрование (с. 21).

Хранят препарат по списку Б, в хорошо укуренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте, учитывая гигроскопичность препарата и возможность разложения.

Свойства котарнина хлорида

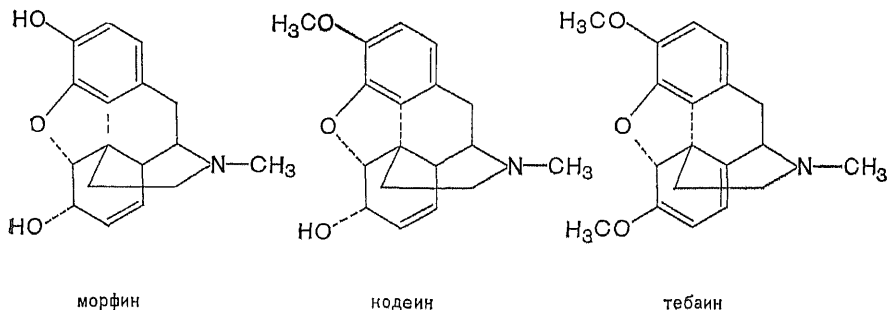
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Cotarnini chloridum — котарнина хлорид</p>  <p>2-Метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-3,4-дигидроизохинолиний хлорид (ГФ X, ст. 189)</p>	<p>Светло-желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен</p>	<p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте</p>

Применяют котарнина хлорид в качестве средства, стимулирующего мускулатуру матки и гемостатического средства. Назначают при маточных кровотечениях внутрь по 0,05 г или подкожно по 1 мл 2—5% раствора. Высшие дозы: разовая 0,1 г, суточная 0,3 г.

Алкалоиды — производные морфина (фенантренизохинолина) и их синтетические аналоги

Получение препаратов

48.13. Алкалоиды морфин, кодеин и тебаин сходны по химической структуре (здесь и далее сплошной и пунктирной линией в формулах показано различное положение заместителей у пространственных изомеров):

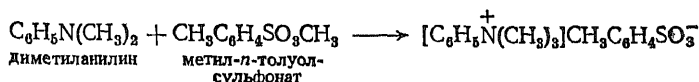


Они представляют собой N-метилпроизводные морфина (см. выше), конденсированного с фурановым циклом. В молекуле морфина содержатся две гидроксильные группы, одна из которых имеет фенольный характер (в ароматическом ядре), а другая — спиртовой. Кодеин представляет собой монометилловый эфир морфина, а тебаин отличается меньшей степенью гидрирования фенантренового ядра и имеет две метоксильные группы в молекуле.

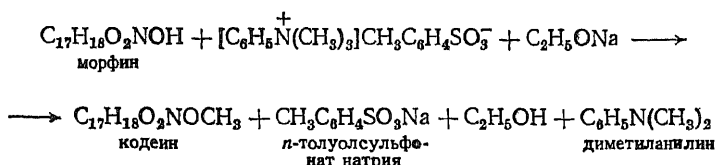
В опиоиды содержатся очень малые количества кодеина (0,2—2%), поэтому его получают полусинтетическим методом из морфина путем метилирования. При использовании для этой цели различных метилгалогенидов, диметилсульфата образуется смесь различных метилпроизводных, в том числе четвертичных аммониевых соединений, последующее разделение которых очень сложно.

В. М. Родионовым и Д. А. Шапошниковым предложен в качестве метилирующего агента для полусинтеза кодеина *n*-толуолсульфонат триметилфениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование четвертичных аммониевых соединений.

n-Толуолсульфонат триметилфениламмония получают по схеме:

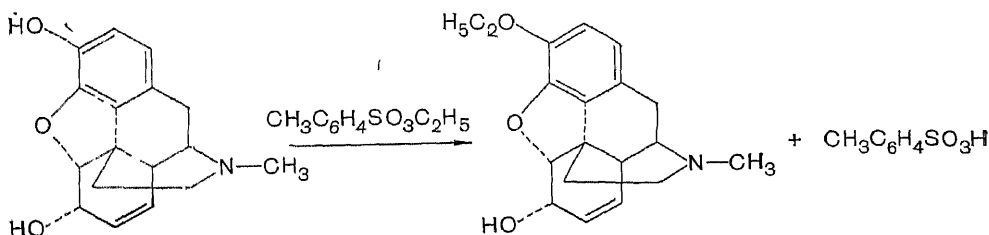


Затем метилируют морфин:



48.14. Помимо алкалоидов опия, в медицине применяют также некоторые синтетические их аналоги, исходными продуктами для получения которых служат морфин и тебаин. Фармакопейными препаратами из них являются этилморфина гидрохлорид.

Этилморфин получают подобно кодеину из морфина, действуя на него этилирующими агентами (диэтилсульфатом или этилбромидом). А. М. Беркенгейм и С. И. Лурье предложили способ получения этилморфина с помощью этилового эфира *n*-толуолсульфоокислоты:



48.15. Фармакопейными препаратами алкалоидов — производных морфинана и их синтетических аналогов служат либо основания, либо соли хлористоводородной или фосфорной кислоты. В виде основания применяют только кодеин. Морфин и этилморфин применяют в виде гидрохлоридов, а кодеин — в виде фосфатов. Все препараты представляют собой кристаллогидраты. Они содержат $\frac{2}{3}$ — 3 молекулы кристаллизационной воды (табл. 103).

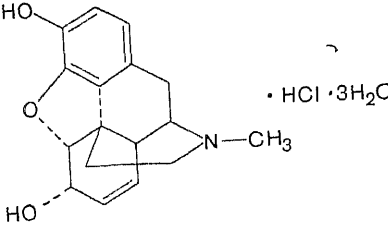
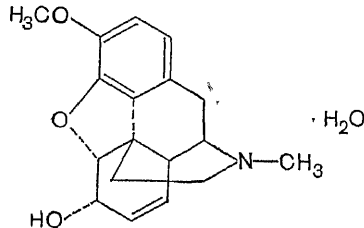
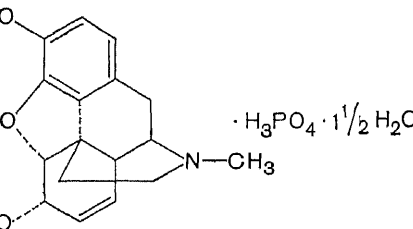
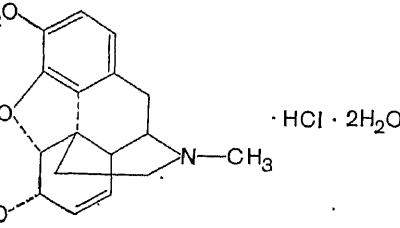
Физические свойства

По физическим свойствам препараты этой группы алкалоидов и их синтетических аналогов представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса. Кодеин и его фосфат на воздухе постепенно выветриваются, теряя кристаллизационную воду.

Препараты алкалоидов — производных морфинана и их синтетические аналоги могут существовать в виде оптических изомеров и рацематов. В качестве одной из характеристик морфина гидрохлорида ГФ X рекомендует устанавливать удельное вращение растворов.

Т а б л и ц а 103

Препараты алкалоидов — производных морфина и их синтетических заместителей

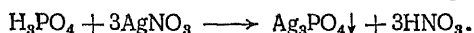
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Morphini hydrochloridum — морфина гидрoхлорид</p>  <p>• HCl · 3H₂O</p>	<p>Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка сереющий при хранении. Удельное вращение от -97 до -99° (2% водный раствор)</p>	<p>Медленно растворим в воде, трудно — в спирте, очень мало растворим в хлороформе и эфире</p>
<p>(ГФ X, ст. 413) Codeinum — кодеин</p>  <p>• H₂O</p>	<p>Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается. Температура плавления $154-157^\circ\text{C}$ (после высушивания при $100-105^\circ\text{C}$)</p>	<p>Медленно и мало растворим в воде, растворим в горячей воде, легко растворим в спирте, хлороформе и разведенных кислотах, кроме азотной</p>
<p>(ГФ X, ст. 170) Codeini phosphas — кодеина фосфат</p>  <p>• H₃PO₄ · 1 1/2 H₂O</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. На воздухе выветривается</p>	<p>Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, очень мало растворим в эфире и хлороформе</p>
<p>(ГФ X, ст. 168) Aethylmorphini hydrochloridum — этилморфина гидрохлорид</p>  <p>• HCl · 2H₂O</p> <p>(ГФ X, ст. 41)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса</p>	<p>Растворим в воде и спирте, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире</p>

За исключением кодеина все препараты легко растворимы или растворимы в воде (морфин медленно растворим).

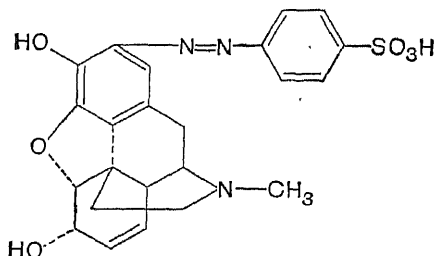
В спирте легко растворимо только основание кодеина, остальные препараты трудно или мало растворимы. В хлороформе легко растворим только кодеин (см. табл. 103).

Испытание на подлинность и доброкачественность

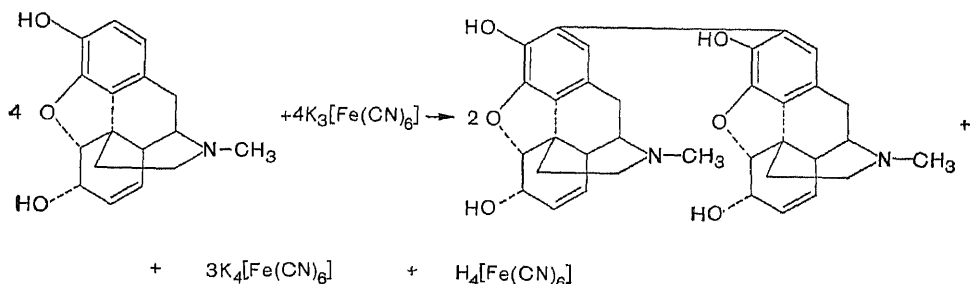
48:16. При установлении подлинности препаратов ГФ X рекомендует выполнять реакции на анионы связанных кислот. Ион хлора в препаратах морфина и этилморфина открывают реакцией с раствором нитрата серебра. Фосфат-ион в кодеине фосфате обнаруживают с помощью того же реактива по выделению желтого осадка фосфата серебра:



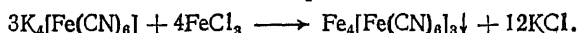
Общим испытанием (по ГФ X) на препараты солей алкалоидов и их аналогов является реакция осаждения оснований из растворов при прибавлении раствора аммиака (морфина гидрохлорид) или раствора едкого натра (кодеина фосфат). Выделенные основания после промывания и высушивания имеют характерную температуру плавления. Основание морфина отличается от других оснований тем, что растворяется в избытке раствора едкого натра ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила. Эта особенность химической структуры морфина позволила разработать для него и ряд других отличительных реакций. Так, при взаимодействии с диазосоединениями он образует азокрасители, например с диазотированной сульфаниловой кислотой:



Подобно фенолам морфин легко окисляется. Он восстанавливает свободный йод из йодатов, а под действием раствора феррицианида калия в кислой среде морфин окисляется в оксидиморфин:



При последующем добавлении к реакционной смеси раствора хлорида окисного железа происходит образование берлинской лазури, в результате чего появляется синее окрашивание:



Кодеин ввиду отсутствия фенольного гидроксила этой реакции не дает.

48.17. Под действием таких сильных окислителей, как смесь кон-

центрированных азотной и серной кислот, происходит окисление морфина до апоморфина, который под действием азотной кислоты приобретает интенсивное красное окрашивание.

Кодеин также образует апоморфин (под действием концентрированной серной кислоты). От капли раствора хлорида окисного железа раствор приобретает синее окрашивание (за счет фенольного гидроксильного апоморфина), а при последующем добавлении азотной кислоты появляется красное окрашивание (как и у морфина).

Этилморфина гидрохлорид, сходный по химической структуре с кодеином, дает в этих условиях совершенно аналогичную реакцию, рекомендуемую ГФ X для испытания подлинности. Таким образом, реакция образования апоморфина является общей для всех препаратов, производных морфинана.

Морфин отличают от препаратов кодеина по положительной реакции на наличие свободного фенольного гидроксильного (синее окрашивание при взаимодействии с раствором хлорида окисного железа). ГФ X рекомендует отличать эти препараты реакцией с раствором формальдегида в серной кислоте. В случае морфина возникает пурпурное окрашивание, быстро переходящее в фиолетовое, а кодеин тотчас образует сине-фиолетовое окрашивание, усиливающееся при стоянии. Под действием концентрированной азотной кислоты морфин приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Кодеин и этилморфина гидрохлорид в этих условиях окрашиваются в неизменяющийся оранжевый цвет. Характерную реакцию морфин дает с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое).

Идентифицировать препараты рассматриваемой группы алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использования других общеалкалоидных реактивов.

48.18. Доброкачество препаратов алкалоидов и их синтетических аналогов оценивают по ряду общепринятых показателей: прозрачности и цветности растворов, их кислотности или щелочности, сульфатной золе, наличию примесей органических веществ, сульфатов, хлоридов. Устанавливают потерю в массе при высушивании (так как все препараты являются кристаллогидратами). Однако, учитывая способы получения препаратов, основным испытанием доброкачества является обнаружение в них примесей других алкалоидов опия. Так, например, в морфине устанавливают наличие примесей других главных алкалоидов опия, в кодеине, этилморфине гидрохлориде устанавливают отсутствие примеси морфина (источника их получения).

Количественное определение

48.19. Количественное определение (по ГФ X) морфина гидрохлорида, этилморфина гидрохлорида выполняют методом неводного титрования (с. 130). Аналогично, но без добавления ацетата натрия определяют кодеина фосфат. Кодеин представляет собой сильное основание (по сравнению с другими алкалоидами). Константа диссоциации его водных растворов равна $9 \cdot 10^{-7}$. Это дает возможность титровать его в водно-спиртовом растворе до образования гидрохлорида (индикатор метиловый красный):



Определять содержание морфина гидрохлорида, этилморфина гидрохлорида и кодеина фосфата можно также методом нейтрализации в водно-спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) с добавлением хлороформа. Известны также способы обратного argentометрического определения морфина гидрохлорида (по иону хлора).

Из физико-химических методов для количественного определения используют фотоколориметрию (на основе рассмотренных выше цветных реакций), ионообменную хроматографию, спектрофотометрию в ультрафиолетовой области, полярографию. Эти методы особенно широко используют для определения количественного содержания препаратов в лекарственных формах, опии и растительном сырье.

Хранение и применение

48.20. Хранят морфина гидрохлорид, этилморфина гидрохлорид по списку А, а кодеин и кодеина фосфат — по списку Б. Все препараты необходимо хранить в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света. Это необходимо в связи с тем, что препараты способны терять кристаллизационную воду, что может привести к завышению высших доз препаратов. Под действием света возможно также постепенное разложение препаратов.

48.21. Применяют алкалоиды — производные морфинана и их синтетические аналоги как анальгезирующие (наркотические) средства, а кодеин и кодеина фосфат — как противокашлевые.

Основным представителем группы анальгезирующих веществ (вызывающих снижение болевой чувствительности) является морфина гидрохлорид. Его назначают как болеутоляющее средство при травмах и других заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями, внутрь по 0,01—0,02 г или подкожно по 1 мл 1% раствора.

Применение морфина сопровождается развитием эйфории, что может привести к болезненному пристрастию и хроническому отравлению — «морфинизму».

Кодеин близок по действию к морфину, но у него в меньшей степени выражен анальгезирующий эффект, а больше проявляется способность уменьшать возбудимость кашлевого центра. Обычно его назначают в виде основания и фосфата как средство, успокаивающее кашель, по 0,01—0,02 г (внутри). Следует учитывать, что нередки случаи «кодеинизма» от злоупотребления кодеином.

Этилморфина гидрохлорид сходен по действию с кодеином. Этилморфин назначают внутрь в тех же дозах, что и кодеин.

Этилморфина гидрохлорид применяют также местно в глазной практике в качестве противовоспалительного средства в виде 1—2% капель или мазей.

Высшие дозы препаратов различны (табл. 104).

Т а б л и ц а 104

Высшие дозы препаратов алкалоидов — производных морфинана

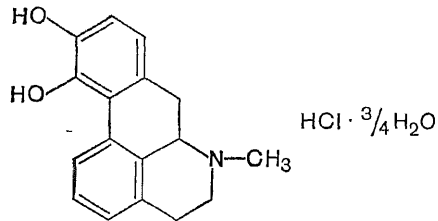
Название препарата	Способ введения	Высшие дозы, г	
		разовая	суточная
Морфина гидрохлорид	Внутрь и под кожу	0,02	0,05
Кодеин	Внутрь	0,05	0,2
Кодеина фосфат	»	0,1	0,3
Этилморфина гидрохлорид	»	0,03	0,1

48.22. Синтетические аналоги морфина и кодеина, несмотря на высокую эффективность, не решили проблему замены природных анальгетических веществ. Они, так же как и морфин, требуют для получения дорогостоящих природных алкалоидов, проявляют побочное действие на различные системы организма, могут вызвать пристрастие.

Вот почему были предприняты дальнейшие поиски синтетических аналогов морфина как среди производных морфинана, так и в ряду азотсодержащих соединений алифатического и гетероциклического ряда. Синтез последних осуществлялся введением различных циклов или функциональных групп в молекулу морфина.

Весьма перспективным оказалось исследование синтетических аналогов морфина в ряду производных пиперидина. Оно привело к созданию препарата промедола (с. 285).

Сходным по химическому строению с морфином является препарат апоморфина гидрохлорид (*Apomorphini hydrochloridum*).



По фармакологическому действию он отличается от морфина тем, что оказывает возбуждающее влияние на рвотный центр. Назначают внутрь и подкожно по 0,001—0,005 г как рвотное средство.

Текст-задание

- 48.1. Изохинолин отличается от хинолина расположением ..., его формула: ... К производным изохинолина относятся ... группы препаратов ... Общие формулы этих ... систем: ... Морфинан представляет ... систему, состоящую из ... Обычно его рассматривают как ...
- 48.2. К препаратам алкалоидов ... относятся ..., выделенные ... в ... из ... В плодах и ... этого растения содержатся ... в виде ... Наличие ... атома обуславливает ... существование ... изомеров сольсолина и сольсолидина. Из растения извлекаются либо ..., либо ... или ... изомеры. Выход ... формы зависит от ... Из сырья извлекают ... алкалоидов с помощью ... Разделение смеси ... основано на ... Осадок основания ... подвергают ..., а затем ... переводят в ... и перекристаллизовывают. Синтез сольсолина можно осуществить из ... по схеме: ...
- 48.3. Применяют гидрохлориды ... (...) и ... (...), их формулы: ..., рациональные названия ... В ГФ X включен ... По физическим свойствам препараты ... вещества, растворимые в ... Друг от друга они отличаются по ..., т. е. сольсолидин является ... Поэтому сольсолин лучше, чем ..., растворим в ..., с образованием ... При действии ... железа сольсолин приобретает ..., что позволяет ... С бромной водой препараты дают ..., образуя ... Окрашенные продукты получают при действии ... или ...
- 48.4. Хлор-ион устанавливают реакцией с ..., которая лежит в основе ... метода определения. По ГФ X количественно определяют ... методом ... в среде ... и в присутствии ... Известны способы ... определения, основанные на образовании ..., и способы ... определения с использованием реакции азосочетания ... Последнюю дает только сольсолин, так как ...
- 48.5. Хранят препараты по списку ... в ... банках ... стекла. Применяют ... в качестве ... средств при ... Назначают ... по ... или подкожно по ... Высшие дозы ...
- 48.6. Источником получения алкалоидов ... является опий, представляющий ... Он содержит ..., которые либо являются ..., либо служат ... В опиине ... алкалоидов, они составляют ... и содержатся в виде солей ... кислот, формулы которых: ... Кроме них в опиине имеются также ... Алкалоиды из опиия выделяют ... водой, затем фильтрат ... В остатке остается ..., который извлекают ... Экстракт разделяют путем ... В СССР применяют для этой цели метод ..., который позволяет ...
- 48.7. Суть метода состоит в том, что полученный из ... водный ... экстракт разбавляют ... и осаждают ... В осадок выпадают ..., которые разделяют ... Из спиртово-аммиачного маточника после подкисления ... экстрагируют бензолом ... Водный кислый раствор содержит ..., которые под действием ... образуют ... Общая схема разделения ... может быть изображена: ... (привести схему).
- 48.8. Папаверин впервые выделен .. в .. из .., который содержит ... Учитывая ... потребность ... уже в ... разработан ... Наиболее простым и ... является

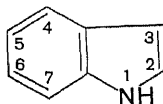
синтез из ..., схема которого: ... Поскольку папаверин является ... основанием, последний этап синтеза выполняют в ... среде, действуя ... ; спирт предотвращает ...

- 48.9. Фармакопейный препарат папаверина ... (...) имеет формулу: ... его рациональное название ... По физическим свойствам он представляет ..., от других ... отличается ... Подлинность препарата устанавливают по иону ... и по выделению ... Используют также ... реактивы, применение которых основано на ... При действии ... кислоты препарат приобретает ..., а при нагревании смеси с ... кислотой появляется ... Окрашенные продукты образуются с реактивом ... в результате ... Эта реакция является ... и используется для ... Препарат дает также ... реакции осаждения ... с реактивами ...
- 48.10. Количественно папаверин определяют ... методом или путем ... (индикатор ...) Хранят по списку ... в ... таре, чтобы не допустить ... Применяют в качестве ... при спазмах ..., а также при ... Назначают внутрь по ..., подкожно по ... Высшие дозы ... С папаверином по .. сходен препарат ... (...). Исследование ... позволило установить, что ... активность обусловлена ... На этой основе были созданы ..., из которых ... оказался ..., его формула: ... Эффективными являются также производные ..., из которых ... включены в ГФ X (их формулы: ...).
- 48.11. Алкалоид наркотин содержится в ..., он служит ... для получения ... При окислении ... наркотин образует ... по схеме: ... Котарнин отделяют от ... путем ...; он может существовать в виде ... форм, структура которых: ... При взаимодействии ... формы котарнина с ... образуется ... по схеме: ...
- 48.12. Препарат котарнина ... (...), имеет формулу: ..., его рациональное название ... По внешнему виду это ..., отличающееся от ... окраской. Растворимость препарата ... Он дает реакцию на ион ..., а при нагревании с ... приобретает ... окраску. При действии ... выпадает ... Доброчаственность устанавливают по ... Количественно определяют методом ... или путем ... титрования. Хранят по списку ... в ... банках, ... месте, учитывая ... Применяют котарнина хлорид как ... средство. Назначают при ... внутрь по ... или подкожно по ... Высшие дозы ...
- 48.13. Алкалоиды морфин, кодеин и тебалин имеют химическую структуру: ... Они являются производными ... В молекуле морфина содержатся две ... группы, которые отличаются ... Кодеин представляет ..., а тебалин характеризуется ... и имеет ... В опиоиде содержится ... кодеина, поэтому его получают путем ... При использовании для этой цели ... образуется ... В качестве ... агента ... предложен, который дает выход кодеина ... и практически исключает образование ... Общая схема синтеза: ...
- 48.14. Помимо алкалоидов ... применяют также ..., получают их из ... В ГФ X включены ... Этилморфин синтезируют из ... или по способу, предложенному ... по схеме: ...
- 48.15. Фармакопейными препаратами ... являются либо ..., либо ... Из оснований применяют ..., из солей ... Все препараты представляют собой ... и содержат ... воды. В ГФ X включены препараты алкалоидов морфина ... (...), кодеина (...), кодеина ... (...) и их ... аналогов этилморфина ... (...). Формулы этих препаратов: ... По физическим свойствам они представляют ...; кодеин и кодеина фосфат на воздухе ... Препараты ... могут существовать в виде ... изомеров, поэтому ... За исключением ... препараты растворимы в ..., растворимость в спирте ..., в хлороформе ...
- 48.16. Для установления подлинности используют реакции на ... Ион хлора в ... открывают по ..., фосфат-ион реакцией: ... по образованию ... Общим испытанием является реакция ... Основание морфина отличается ... Эта особенность ... позволила разработать ... При взаимодействии с диазосоединениями морфин образует ..., формула которого: ... Подобно фенолам морфин ... Он восстанавливает ..., а под действием ... окисляется в ... по схеме: ... Последующее добавление ... приводит к образованию ... по схеме: ... Кодеин этой реакции ... ввиду ...
- 48.17. Под действием ... окислителей (таких, как смесь ...) морфин ... до ..., который приобретает ... окраску. Кодеин также образует ... (под действием ...), от иона железа раствор приобретает ..., а после добавления ... появляется ... (подобно ...). Этилморфин (сходный с ...) дает в этих условиях ... Морфин отличается от ... по реакции с ..., а также с раствором формальдегида в ... Под действием ... азотной кислоты морфин приобретает ..., кодеин и этилморфин в этих условиях ... Характерную реакцию морфин дает с молибдатом аммония в ... Для идентификации ... можно использовать и ... реактивы.
- 48.18. Доброчаственность препаратов оценивают по ... Основным испытанием является обнаружение примесей ..., которые ... Так, в морфине устанавливают примесь ...; в кодеине и этилморфине ...
- 48.19. Количественное определение препаратов морфина ..., этилморфина ... выполняют методом ... Аналогично, но без ... определяют ... Кодеин представляет ..., поэтому его титруют в ... растворе по реакции: ... (индикатор ...). Морфин ..., этилморфин ... и кодеин ... можно определить также в ... среде, в при-

- сущности ... (индикатор ..). Известны также .. способ определения морфина по Из физико-химических методов используют ... особенно для определения
- 48.20. Хранят ... по списку ..., а ... по списку ... в ... таре. Необходимо также предохранять от ..., так как препараты представляют собой ..., постепенно теряют ..., что приводит к Под действием света происходит
- 48.21. Применяют ... как ... средства, а ... обладают также ... действием. Основной представитель ... веществ — ..., его назначают как ... при ... внутрь по .. или подкожно по Применение морфина может привести к Кодеин близок по ... к ... , но у него более выражена Поэтому кодеин назначают как ... внутрь по Этилморфина ... сходен с Этилморфин назначают ... в дозах Этилморфина ... применяют также ... в виде ... в качестве Высшие дозы препаратов
- 48.22. Синтетические аналоги ... не решили проблему ..., так как требуют для получения ..., проявляют ..., вызывают Поиски синтетических аналогов ... осуществляют в ... направлениях.
- Очень перспективны исследования ... аналогов морфина в ряду производных ..., формула промедола: Сходен с морфином по ..., но отличается ... действием препарат ... (...), формула которого:

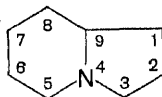
Глава 49. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

49.1. Молекула индола (бензопиррола) представляет собой конденсированную систему, состоящую из бензольного и пирролового циклов:



Индол является структурной основой целого ряда алкалоидов, в том числе физостигмина, или эзерина, содержащегося в калабарских бобах (*Faba calabarica*) западноафриканского растения *Physostigma venenosum*, стрихнина — алкалоида рвотного ореха (*Strychnos pux vomica*), резерпина, находящегося в некоторых видах раувольфии (*Rauwolfia*).

Сходной с индолом является гидрированная конденсированная система, носящая название индолизидин. Она включает циклы пиперидина и пирролидина.



Индолизидин является составной частью химической структуры алкалоидов стрихнина и секуринина. Последний был выделен из травы секуринегии полукустарниковой (*Securinega suffruticosa*).

В ГФ X включены препараты алкалоидов физостигмина и его синтетического аналога прозерина, алкалоидов стрихнина и секуринина, а также резерпин. Каждый из этих препаратов имеет довольно сложную химическую структуру и, помимо указанных гетероциклических систем, содержит в молекуле другие ароматические и гетероциклические ядра.

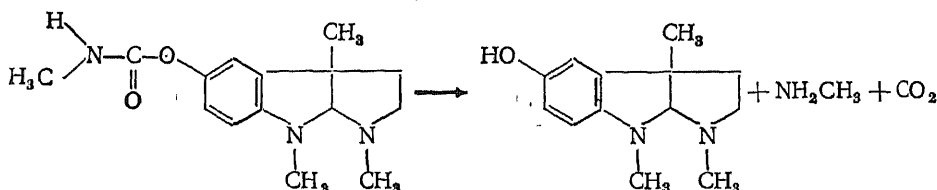
Алкалоиды — производные индола применяют в медицинской практике как в виде оснований, так и в виде солей. Их важным химическим свойством является способность сравнительно легко окисляться даже под влиянием кислорода воздуха. Поэтому реакции окисления широко используются для испытания подлинности всех препаратов указанной группы. Легкую окисляемость необходимо учитывать при хранении препаратов.

**ПРЕПАРАТЫ ФИЗОСТИГМИНА
И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ**

Физостигмина салицилат

49.2. Физостигмин (эзерин) был впервые выделен из калабарских бобов в 1864 г. Иобстоном и Гессе. Растительное сырье содержит около 0,1% алкалоидов. Процесс выделения алкалоидов является очень сложным, так как под действием света, воздуха и других факторов физостигмин очень легко окисляется в физиологически неактивный руброзерин, окрашенный в красный цвет. Поэтому весь процесс извлечения необходимо проводить в условиях, максимально исключающих возможность окисления. Природный физостигмин является левовращающим оптически деятельным изомером.

Химическая структура физостигмина изучалась на основании исследования продуктов разложения в 1925 г. В частности, было установлено наличие в молекуле физостигмина метилуретановой группировки. Это подтверждается тем, что при щелочном гидролизе происходит образование метиламина, углекислоты и имеющего сложную гетероциклическую структуру фенола — эзеролина:

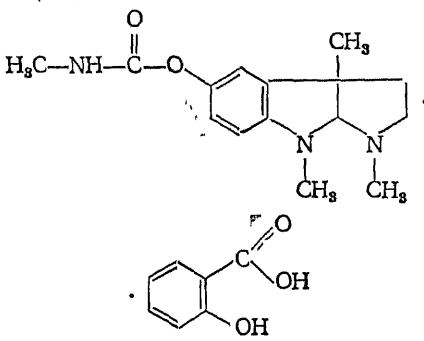


Синтез физостигмина осуществлен в 1935 г. Джулианом и Пиклом, однако он имеет только теоретическое значение.

49.3. Фармакопейным препаратом является физостигмина салицилат, так как эта соль в наименьшей степени подвержена окислению при хранении в обычных условиях. По физическим свойствам отличается от других препаратов алкалоидов характерным строением кристаллов (табл. 105). Окисляясь при действии света и кислорода воздуха, препарат приобретает красное окрашивание.

Таблица 105

Свойства физостигмина салицилата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Physostigmini salicylas — физостигмина салицилат</p>  <p>(ГФ X, ст. 531)</p>	<p>Бесцветные блестящие призматические кристаллы. От действия света и воздуха окрашиваются в красный цвет. Температура плавления 184—187 °С. Удельное вращение от —91 до —94° (1% водный раствор)</p>	<p>Трудно растворим в воде, растворим в спирте, мало растворим в эфире</p>

Наличие связанной салициловой кислоты в препарате устанавливают на основе цветной реакции с раствором хлорида окисного железа (с. 169). Для обнаружения основания алкалоида ГФ X рекомендует цветную реакцию, основанную на образовании осадка синего цвета при выпаривании смеси препарата с раствором аммиака. При последующем растворении осадка в спирте и добавлении уксусной кислоты окраска изменяется в красную и возникает флюоресценция, усиливающаяся при разведении раствора водой.

Для идентификации основания препарата может быть также использована указанная выше реакция гидролиза в щелочной среде, так как выделяющийся метиламин легко обнаружить по запаху.

Физостигмина салицилат образует окрашенные продукты с общеалкалоидными реактивами: Эрдмана, Фреде, концентрированными азотной и серной кислотами.

49.4. Количественно препарат определяют (ГФ X) методом нейтрализации в смеси, состоящей из спирта и хлороформа (индикатор фенолфталеин). Процесс основан на титровании связанной салициловой кислоты 0,1 н. раствором едкого натра.

Хранят препарат по списку А в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте. Такие условия хранения необходимы, так как препарат очень легко окисляется на воздухе, превращаясь в рубрэзерин. Кроме того, он может постепенно гидролизываться. В силу этих причин растворы препарата нельзя стерилизовать и необходимо хранить в запаянных ампулах из оранжевого стекла.

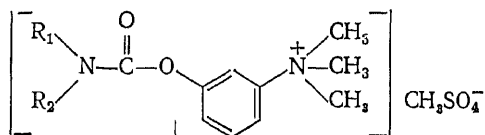
Применяют в качестве антихолинэстеразного, миотического средства (антагонист атропина). Назначают главным образом в глазной практике при глаукоме для сужения зрачка и снижения внутриглазного давления в виде 0,25—1% раствора (глазных капель). Реже применяют при нервно-мышечных заболеваниях подкожно по 0,5—1,0 мл 0,1% раствора. Вышие дозы под кожу: разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г.

Синтетические аналоги физостигмина

49.5. Высокая физиологическая активность физостигмина, ценные фармакотерапевтические свойства стимулировали проведение широких исследований в области изучения связи между химической структурой его аналогов и действием на организм. Этому в немалой степени способствовали не только теоретические, но и практические соображения по изысканию синтетических препаратов, аналогичных по действию, но свободных от таких недостатков, как нестойкость растворов, токсичность. Немаловажную роль при этом сыграло отсутствие отечественно-го сырья для получения физостигмина.

При исследовании физиологической активности различных производных физостигмина, в том числе и продуктов его гидролиза, было установлено, что эзеролин (см. выше) совершенно неактивен. Это позволило заключить, что действие препарата обусловлено наличием метилуретановой группировки, которая может быть связана с фенолом более простой химической структуры, чем эзеролин.

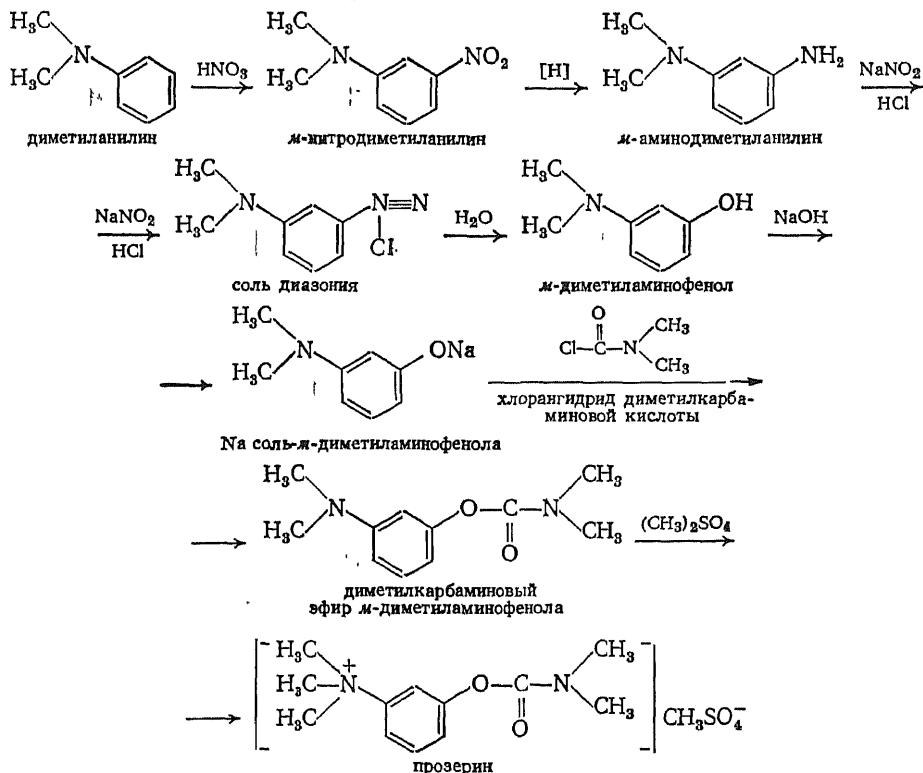
В результате синтеза и исследования многочисленных карбамно-вых эфиров фенолов ароматического ряда была установлена необходимость наличия в молекуле синтетических аналогов физостигмина *m*-диметиламинофенольной структуры. Наиболее активными оказались соединения с общей формулой.



Самым высокоактивным из них оказалось вещество, сходное по строению с физостигмином ($R_1=H$, $R_2=CH_3$). Однако оно лишено практической ценности из-за нестойкости растворов.

Менее активным, но более устойчивым является диметилуретановое производное ($R_1=CH_3$; $R_2=CH_3$), широко ныне применяемое в медицине как препарат прозерин.

49.6. Синтезируют прозерин из диметиланилина по схеме:



Физические свойства препаратов физостигмина и прозерина имеют определенное сходство (см. табл. 105, 106). Однако прозерин значительно лучше растворим в воде и спирте.

Таблица 106

Свойства прозерина

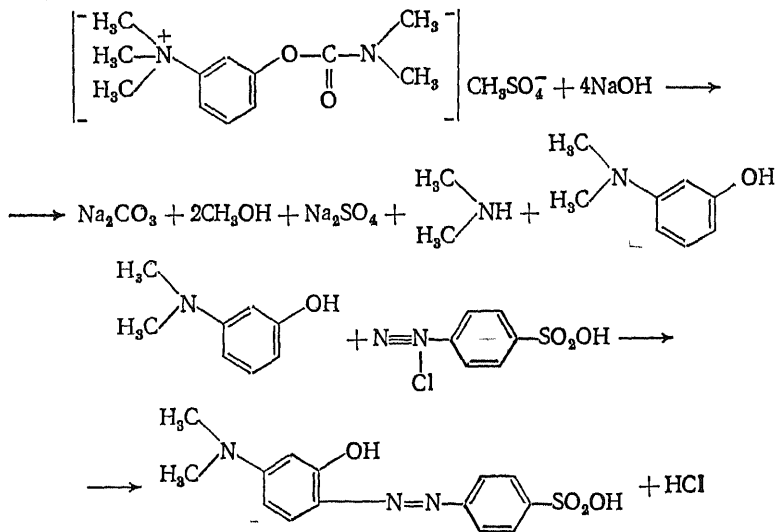
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Proserinum — прозерин N-(<i>m</i> -Диметилкарбамоилоксифенил)-триметиламмоний метилсульфат (ГФ X, ст. 561)	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен. На свету приобретает розовый оттенок. Температура плавления 142—146 °С	Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, очень мало растворим в эфире

Подлинность препарата устанавливают путем обнаружения иона метилсульфата и основания препарата.

Сера в метилсульфат-ионе прочно связана с метильной группой, поэтому препарат предварительно разрушают путем нагревания с кон-

центрированной азотной кислотой. Затем в охлажденном растворе обнаруживают образовавшийся сульфат-ион с помощью раствора хлорида бария.

Основание препарата открывают путем омыления, в результате которого образуется *m*-диметиламинофенол. Последний сочетают с диазотированной сульфаниловой кислотой. Полученный азокраситель имеет красно-оранжевое окрашивание.



49.7. Определение препарата (по ГФ X) основано на рассмотренной реакции омыления. Однако выполняют ее в колбе Кьельдаля, количественно отгоняя выделяющийся диметиламин в прибор для определения азота в органических соединениях (ГФ X, с. 762). Процесс определения совершенно аналогичен рассмотренному на примере диэтиламида никотиновой кислоты (с. 275).

Хранят прозерин по списку А подобно физостигмину, но, кроме того, обязательно в сухом месте, учитывая не только способность препарата окисляться на воздухе, но и его гигроскопичность.

Применяют как синтетический аналог физостигмина. Прозерин проявляет антихолинэстеразное (миотическое) и выраженное антимиастеническое действие. Кроме того, прозерин является антагонистом курареподобных препаратов.

В глазной практике назначают в виде 0,5% растворов. При миастении, двигательных нарушениях различной этиологии, невритах вводят внутрь по 0,01—0,015 г или под кожу до 1 мл 0,05% раствора в течение 25—30 дней.

Высшие дозы: внутрь — разовая 0,015 г, суточная 0,05 г, подкожно — разовая 0,002 г, суточная 0,006 г.

ПРЕПАРАТЫ СТРИХНИНА И СЕКУРИНИНА

49.8. Несмотря на различие химической структуры, препараты стрихнина и секуринина содержат в молекулах сходные гетероциклические системы. Они имеют много общего в способах испытаний, практически идентичны по фармакологическому действию.

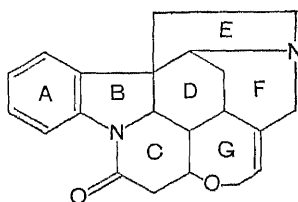
Стрихнин и отличающийся от него наличием в молекуле двух метоксильных групп алкалоид бруцин содержатся в количестве 2—3% в семенах тропического растения чилибухи (рвотного ореха). Впервые эти алкалоиды были выделены в 1818 г. Пельтье и Кавенту.

Стрихнин является одним из сильнейших судорожных ядов (0,1 г является смертельной дозой для человека). В малых дозах он оказывает тонизирующее действие на центральную нервную систему.

Для выделения стрихнина семена чилибухи пропаривают с известковым молоком и измельчают. Алкалоиды переходят в основания, которые извлекают органическими растворителями. Стрихнин отделяют вначале в виде сульфата, а затем очищают путем перевода в основание и, наконец, в нитрат, который и является фармакопейным препаратом.

Стрихнин имеет сложную химическую структуру, исследования которой продолжались более 100 лет и были опубликованы в более чем 300 научных статьях. После выяснения в 1839 г. эмпирической формулы было синтезировано более 1000 различных аналогов стрихнина. Только в 1950 г. предложена химическая формула стрихнина, которая объясняет все его химические свойства и превращения. Эта формула была подтверждена в 1954 г. Вудвордом в США путем синтеза. Однако синтез очень сложен и имеет только теоретическое значение.

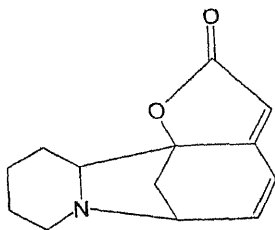
Формула стрихнина состоит из семи циклов:



Циклы АВ, ВD и ED представляют частично или полностью гидрированные производные индола. Цикл DF является гидрированным хинолиновым, а циклы ВС и EF — индолизидиновыми. Цикл А является ароматическим, поэтому стрихнин дает ряд реакций, присущих ароматическим соединениям. В молекуле стрихнина два атома азота и два атома кислорода. Третичный атом азота (между циклами Е и F) образует с кислотами соли, а атом азота между циклами В и С образует с кетогруппой (в цикле С) лактамный цикл.

49.9. Секуриин был выделен в 1953 г. в ВИЛР (В. И. Муравьевой и А. И. Баньковским) в результате поисков отечественного растительного сырья, являющегося заменителем импортного источника получения стрихнина. Секуринега полукустарниковая как источник получения секуриина выявлена на Дальнем Востоке в 1951 г. уссурийской экспедицией ВИЛР (А. И. Шретер, В. Н. Чайка).

Сходство в химическом строении стрихнина и секуриина заключается в наличии индолизидинового цикла в молекулах обоих алкалоидов.



Кроме индолизидинового цикла, в молекуле секуриина содержится частично гидрированная циклогексенофурановая система. Как и в

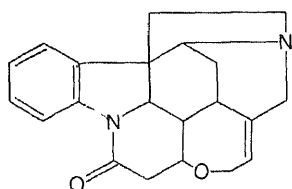
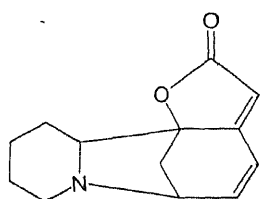
молекуле стрихнина, у секуринина два атома кислорода (из которых один в цикле, а другой в виде кетогруппы) и третичный азот, обуславливающий образование солей с кислотами.

Секуринин содержит три асимметрические атома углерода, однако из восьми возможных пока известно только четыре оптических изомера и два рацемата. Фармакопейный препарат секуринина является лево-вращающим изомером.

49.10. По физическим свойствам фармакопейные препараты стрихнина нитрат и секуринина нитрат представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде и трудно растворимые в спирте. Менее растворим в воде стрихнина нитрат (табл. 107).

Таблица 107

Свойства препаратов алкалоидов стрихнина и секуринина

Название препарата ^{ГФ X} и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Strychnini nitras — стрихнина нитрат</p>  <p style="text-align: right;">HNO₃</p> <p>(ГФ X, ст. 639)</p>	<p>Бесцветные блестящие игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок</p>	<p>Трудно растворим в воде и спирте, легко растворим в кипящей воде, практически не-растворим в эфире.</p>
<p>Securini nitras — секуринина нитрат</p>  <p style="text-align: right;">•HNO₃</p> <p>(ГФ X, ст. 600)</p>	<p>Белый или белый с кремовым или розоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Под действием света розовеет. Температура плавления 200—205 °С (с разложением). Удельное вращение ниже —300° (1% раствор в спирте)</p>	<p>Растворим в воде, трудно растворим в спирте</p>

Препараты довольно легко окисляются, особенно секуринин, который постепенно розовеет даже под действием света и кислорода воздуха.

Стрихнин можно обнаружить (ГФ X) по характерным продуктам окисления. При действии на препарат кристаллами бихромата калия в присутствии концентрированной серной кислоты на стенках фарфоровой чашки образуются быстро исчезающие полосы фиолетового и синего цвета.

Из растворов можно осаждают основания препаратов с помощью растворов едких щелочей или аммиака. ГФ X рекомендует это испытание для секуринина нитрата. Выделенное основание извлекают эфиром, который затем испаряют и устанавливают температуру плавления основания препарата (139—142 °С).

Наличие ароматического ядра позволяет выполнять отличительную для стрихнина реакцию, основанную на нитровании (азотной кислотой) и последующем проведении реакции Витали—Мюрена (с. 349).

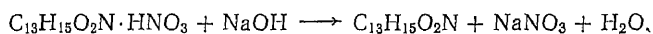
Индольный цикл в молекуле стрихнина можно обнаружить цветной реакцией с 1% раствором ванилина в глицерине.

Ввиду наличия в молекулах третичных атомов азота препараты дают положительные реакции с некоторыми общеалкалоидными реактивами. ГФ X рекомендует для испытания подлинности секуринина питрата использовать реактив Майера и раствор кремневольфрамовой кислоты. Стрихнин с указанными реактивами также дает положительные реакции.

Оба препарата представляют собой нитраты. Нитрат-ион ГФ X рекомендует обнаруживать цветной реакцией с дифениламином по образованию синего окрашивания (с. 26).

49.11. При испытании доброкачественности устанавливают кислотность (или щелочность) растворов и наличие примесей посторонних алкалоидов. В стрихнине устанавливают примесь сопутствующего алкалоида — бруцина (по цветной реакции с азотной кислотой).

Количественно определяют (по ГФ X) оба препарата методом нейтрализации. Титруют 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин) в присутствии хлороформа (для извлечения оснований). Связанная азотная кислота нейтрализуется едким натром:



Хранят стрихнина нитрат и секуринина нитрат по списку А. Поскольку секуринина нитрат в большей степени подвержен окислению, его следует хранить не только в хорошо закупоренной таре, но и в месте, защищенном от действия влаги и света.

Применяют препараты в качестве стимуляторов центральной нервной системы. Секуринина нитрат обладает стрихниноподобным действием. Препараты возбуждают центральную нервную систему, мышцу сердца, оказывают стимулирующее действие на процессы обмена, зрение, слух. Назначают как тонизирующие средства. Стрихнина нитрат внутрь по 0,0005—0,001 г или подкожно по 1 мл 0,1% раствора. Секуринина нитрат менее активен, но и в 8—10 раз менее токсичен, поэтому его назначают внутрь по 0,002 г или подкожно по 1 мл 0,2% раствора. Курс лечения 20—30 дней.

Высшие дозы стрихнина нитрата (внутри и под кожу): разовая 0,002 г, суточная 0,005 г. Высшие дозы секуринина нитрата: внутри — разовая 0,005 г, суточная 0,015 г, под кожу — разовая 0,003 г, суточная 0,005 г.

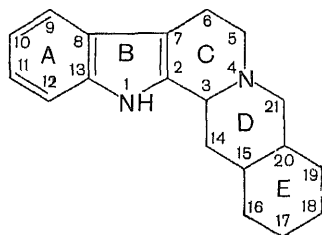
ПРЕПАРАТ РЕЗЕРПИН И ЕГО АНАЛОГИ

49.12. Из 40 различных алкалоидов, содержащихся (около 2%) в корнях индийского растения раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina*) наибольший интерес представляют резерпин, резерпинин, ресципнамин, аймалин, раувольфин, иохимбин, серпагин. Некоторые из них обладают очень ценным седативным и гипотензивным действием (резерпин, ресципнамин), а другие (иохимбин, раувольфин, серпагин) вызывают адренолитический эффект.

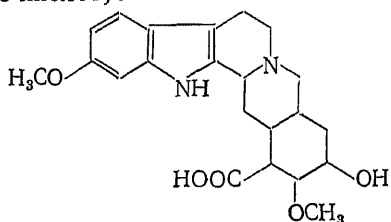
Алкалоиды извлекают из измельченных корней эфиром в виде оснований после обработки раствором аммиака. Затем переводят в соли виннокаменной кислоты и вновь в основания. Разделение смеси алкалоидов производят с помощью адсорбционной хроматографии. Зону резерпина выделяют и извлекают алкалоид дихлорэтаном, а затем перекристаллизовывают из метанола.

Резерпин и сопутствующие ему алкалоиды являются производными аллоиохимбана, основу химической структуры которого составляют ин-

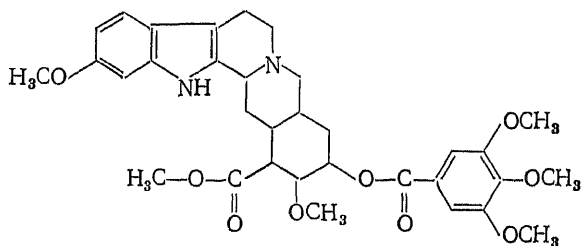
дол (цикл АВ), дегидрохинолизидин (CD) или гидрированный карболин (ABC).



Резерпин и некоторые другие алкалоиды раувольфии представляют собой сложные эфиры резерпиновой кислоты (или сходных с ней по химической структуре кислот):



Резерпин — дважды сложный эфир резерпиновой кислоты. При гидролизе он выделяет метиловый спирт, триметоксибензойную и резерпиновую кислоту. Это является подтверждением химической структуры резерпина:



11,17-диметокси-16-карбометокси-18-(3',4',5'-триметоксибензоил)-оксальпинохимбан

Синтез резерпина был осуществлен в 1956 г. американским ученым Вудвордом, а несколько позже в нашей стране во ВНИХФИ проф. О. Ю. Магидсоном с сотрудниками.

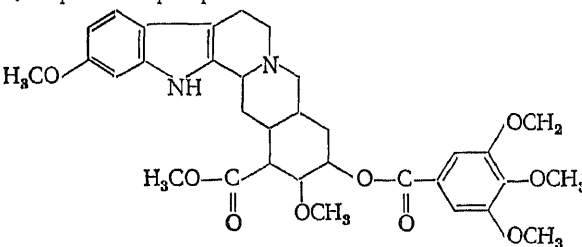
49.13. Фармакопейный препарат представляет собой левовращающий оптический изомер основания резерпина. Подобно другим основаниям он мало растворим в воде и спирте, но растворим в органических растворителях и уксусной кислоте (табл. 108).

Как и другие производные индола резерпин легко вступает в реакции окисления с образованием окрашенных продуктов. Это свойство ГФ X использует для испытания подлинности, рекомендуя реакции с раствором ванилина в соляной кислоте (розовое окрашивание), с раствором нитрита натрия в кислой среде (зеленая флюоресценция). Для выполнения цветных реакций могут быть использованы и другие окислители (перманганат калия, хлорная вода, перекись водорода и др.).

Более объективно установить подлинность препарата можно с помощью спектрофотометрии в УФ-области. ГФ X регламентирует величину оптической плотности 0,002% спиртового раствора в максимуме поглощения (268 нм) и в интервале длин волн 288—295 нм.

Таблица 108

Свойства резерпина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Reserpinum — резерпин</p>  <p>(ГФ X, ст. 575)</p>	<p>Белый или желтоватый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от -113 до -122° (1% раствор в хлороформе)</p>	<p>Очень мало растворим в воде и спирте, легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте</p>

Количественное определение резерпина подобно другим органическим основаниям выполняют (ГФ X) методом неводного титрования (в среде ледяной уксусной кислоты). Препарат можно оттитровать также в спиртовой среде с помощью 0,1 н. соляной кислоты (индикатор метиловый красный).

Хранят резерпин по списку А, в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света месте. Такие условия необходимы, так как препарат окисляется под действием света и кислорода воздуха. Особенно легко окисляются растворы, которые могут также гидролизоваться.

Применяют резерпин в качестве нейролептического, гипотензивного средства. Назначают обычно внутрь для лечения гипертонической болезни и при нервно-психических расстройствах по 0,0001—0,0003 г, иногда до 0,001—0,002 г в сутки. Высшие дозы: разовая 0,002 г, суточная 0,01 г.

Текст-задание

- 49.1. Индол (или ...) представляет ... систему, состоящую из ..., его формула: ... Индол является ... основой алкалоидов ..., содержащихся в ... С индолом сходна система ..., она включает ... и имеет формулу: ... В ГФ X включены производные индола ... Они имеют ... структуру и помимо ... индола содержат в молекуле ... Применяют их в виде ... Важным ... является свойство ... Его используют для ... и учитывают при ...
- 49.2. Физостигмин (или ...) выделен ... в ... из ..., содержащих ... Процесс извлечения необходимо вести в условиях ..., так как под действием ... физостигмин ... Строение физостигмина установлено в ... на основе исследования ..., который происходит по схеме: ... Синтез физостигмина осуществлен ... в ..., но он имеет ...
- 49.3. В ГФ X включен препарат физостигмина ... (...), его формула: ... Эта соль характеризуется ... По физическим свойствам физостигмина ... представляет ... Он отличается от других препаратов ...; под действием света и ... приобретает ... Наличие связанной ... кислоты в препарате устанавливают по ... Основание идентифицируют по образованию ... при ...; последующее ... приводит к возникновению ... Идентифицировать основание можно реакцией ... по выделению ..., а также с помощью ... реактивов, например, ...
- 49.4. Количественно препарат определяют путем ... в смеси ... (индикатор ...). Процесс основан на ... Хранят препарат по списку ... в ... банках ... стекла, так как под действием ... он ... окисляется, превращаясь в ... Препарат также подвержен ... Растворы его нельзя ... и следует хранить в ... Применяют физостигмина ... в качестве ... при ... для ... Назначают в виде ... внутрь по ... или подкожно по ... при ... Высшие дозы ...
- 49.5. Ценные ... свойства физостигмина стимулировали проведение исследований в области ... Этому способствовали ... При этом было установлено отсутствие активности у ... Следовательно, действие препарата обусловлено ... В/ре-

- зультате синтеза и исследования ... фенолов ... сделано заключение об обязательном присутствии в молекуле ... структуры. Высокоэффективными оказались ..., формула которых: ... Наиболее активно из них соединение: ..., однако оно ... Менее активно, но более ... вещество: ..., которое под названием ... (...) применяют как ... Его формула: ..., рациональное название ...
- 49.6. Синтез прозерина из ... осуществляют по схеме: ... По физическим свойствам он сходен с ... и представляет ... Растворимость его ..., т. е. он лучше чем ... растворим ... Подлинность прозерина устанавливают по ... Серу в метилсульфат-ионе открывают путем ... Основание ... обнаруживают реакциями ..., в результате образуется ... Схема этих реакций: ...
- 49.7. Определение препарата основано на ..., которое выполняют в ... путем ... Сущность этого процесса заключается в ... Он аналогичен ... и основан на реакциях: ... Хранят прозерин по списку ..., аналогично ..., по в ... месте, учитывая ... Применяют прозерин как ... Он проявляет ... действие и является антагонистом ... В глазной практике назначают ... При ... вводят внутрь по ... или под кожу до ... в течение ... Высшие дозы ...
- 49.8. Несмотря на различие в ... стрихнии и секуринии содержат в молекулах сходные ... Они имеют много общего в ... и сходны по ... Стрихнии и ... содержатся в количестве ... в семенах ... Эти алкалоиды выделены ... в ... Стрихнин ... яд, но в малых дозах оказывает ... Способ выделения стрихнина основан на ... Структура стрихнина отличается ..., она исследовалась ... и была подтверждена только в ... путем ... Синтез имеет ... значение так как ... Формула стрихнина: ..., она состоит из ... циклов. Эти циклы представляют производные ... В молекуле стрихнина два атома ... и два атома ..., они обуславливают ...
- 49.9. Секуринин выделен ... в ... и является заменителем ... Источник его получения ... Сходство в структуре ... и ... заключается в ... Формула секуринина: ... Она включает ... цикл, два атома ... и третичный азот, обуславливающий ... Препарат секуринина является ... изомером, так как его молекула содержит ... атома, что обуславливает ...
- 49.10. В ГФ X включены препараты стрихнина ... (...) и секуринина ... (...). По физическим свойствам это ... вещества, растворимые в ... и трудно растворимые в ... Препараты ... окисляются, особенно ..., который ... Стрихнии идентифицируют по продуктам ..., которые образуются при действии ... в виде ... Из растворов можно выделять основания ... с помощью ... ГФ X рекомендует это испытание для ..., методика заключается в ... Наличие в молекуле ... ядра позволяет отличить стрихнин от ... с помощью реакции ..., которая основана на ... Индолный цикл обнаруживают в ... с помощью ... Препараты содержат в молекулах ... атомы азота и поэтому дают реакции с ..., например, ... Нитрат-ион обнаруживают ... реакцией с ..., химизм которой: ...
- 49.11. Доброкачественность устанавливают по ..., примесь ... в стрихнии обнаруживают реакцией ... Определяют содержание обоих препаратов методом ..., титруют ... в присутствии ... (индикатор ...); происходит реакция: ... Хранят ... и ... по списку ... Секуринина нитрат следует хранить ..., поскольку он ... подвержен ... Применяют препараты в качестве ... Они возбуждают ..., стимулируют ... Назначают их как ...; стрихнина нитрат внутрь ..., подкожно ... Секуринина нитрат менее ... и ... токсичен, поэтому его назначают внутрь ..., подкожно ... Высшие дозы стрихнина нитрата ..., секуринина нитрата ...
- 49.12. В корнях раувольфии ... (...) содержится ... алкалоидов. Из них ... обладают ... действием, а ... проявляют ... эффект. Способ извлечения смеси алкалоидов основан на ..., а разделение осуществляют с помощью ... Резерпин и ... алкалоиды являются производными ..., в структуру которого входят ... Формула аллонохимбана: ... и резерпиновой кислоты: ... Структура резерпина: ... подтверждена реакцией ..., в результате которой выделяются ... Синтез резерпина осуществлен ... в ..., а в СССР ...
- 49.13. Фармакопейный препарат резерпина (...) представляет ... По внешнему виду это ... Подобно ... он мало растворим в ..., но растворим в ... Подлинность устанавливают с помощью реакций ... Реактивами могут служить ...; происходит образование ... Более объективно подлинность подтверждают ... Количественно определяют подобно ... методом ... или титруют ... (индикатор ...). Хранят резерпин по списку ... в ... банках, ... месте. Такие условия необходимы, так как ... Применяют в качестве ... средства. Назначают для ... внутрь по ... Высшие дозы ...

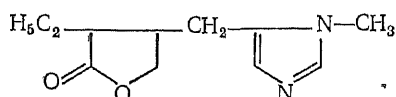
Глава 50. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

50.1. Имидазол — пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положении 1,3:



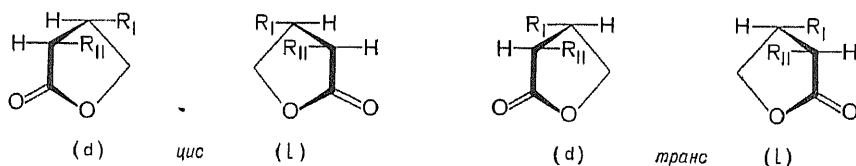
К производным имидазола относится алкалоид пилокарпин, содержащийся в листьях африканского растения *Pilocarpus Jaborandi*. Растение содержит и другие алкалоиды: изопилокарпин, пилокарпиндин, пилонин и др. Сумма алкалоидов составляет 0,6—0,9%, из которых на долю пилокарпина приходится около 90%. Пилокарпин был впервые выделен в 1875 г. Харди и Жераром. Из растительного сырья сумму солей алкалоидов извлекают подкисленным спиртом, переводят вначале в шпраты, а затем в гидрохлориды. Разделяют смесь с помощью фракционной кристаллизации или адсорбционной хроматографии.

По химической структуре основание пилокарпина представляет собой α -этил- β -(1-метилимидазолил-5-метил)- γ -бутиролактон, т. е. содержит в молекуле имидазольный цикл и фурановый цикл лактонного характера:



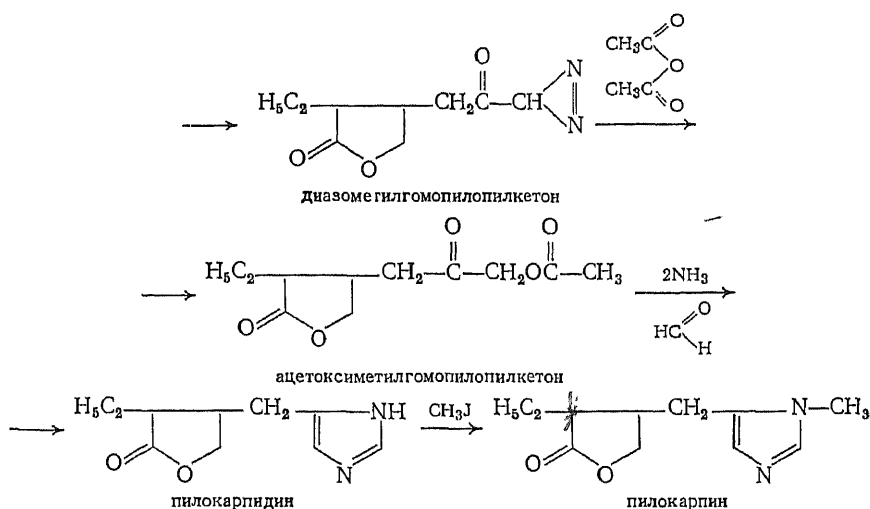
Химическая структура пилокарпина была подтверждена синтезом. Это был первый осуществленный в нашей стране в 1933 г. проф. Н. А. Преображенским с сотрудниками синтез алкалоида после длительных неудачных попыток зарубежных химиков.

50.2. Одной из причин, создавшей значительные трудности при осуществлении синтеза, явилась лабильность пилокарпина. Кроме того, для молекулы пилокарпина характерна сложная совокупность оптической и геометрической изомерии, обусловленной наличием двух асимметрических атомов углерода в лактонном (фурановом) цикле. Геометрическая изомерия вытекает из возможности *цис*- и *транс*-пространственного расположения замещающих групп, а оптическая обусловлена наличием оптических антиподов:



Образование при синтезе совокупности изомеров явилось причиной значительных трудностей, встретившихся при разработке способов синтеза пилокарпина. Попытки синтезировать пилокарпин, начиная с имидазольной (более стойкой) части молекулы с последующим разделением изомеров на конечном этапе синтеза не увенчались успехом. Причина заключалась в невозможности разделить сложную смесь изомеров.

Разработанный Н. А. Преображенским способ синтеза основан на постепенном наращивании молекулы, начиная с лактонной ее части. Такой путь дал возможность выделить необходимый для последующего синтеза изомер исходного продукта (пилоповой кислоты) уже на первых этапах синтеза. Последующие стадии ведутся только с *d*-*цис*-изомерами, что значительно облегчает ход синтеза. На этой основе бы-



Фармакопейный препарат пилокарпина гидрохлорид аналогичен по своим свойствам и растворимости гидрохлоридам алкалоидов (табл. 109).

Таблица 109

Свойства пилокарпина гидрохлорида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Pilocarpini hydrochloridum — пилокарпин-на гидрохлорид <chem>CCOC(=O)C1=CC=NC=C1 + CC(=O)C1=CC=NC=C1 + CH3I -> CCOC(=O)C1=CC=NC=C1 + CH3I</chem> (ГФ X, ст. 534)	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен. Температура плавления 200—203 °С. Удельное вращение от +88,5 до +91° (2% водный раствор)	Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе

Важной характеристикой препарата является удельное вращение, так как физиологическую активность проявляет правовращающий изомер (у большинства оптически деятельных веществ более активны левовращающие).

Подлинность препарата (по ГФ X) устанавливают по наличию иона хлора. Второе испытание основано на выполнении реакции образования надхромовых кислот (с. 29) в присутствии пилокарпина. Бензольное извлечение приобретает сине-фиолетовую окраску (в отсутствие пилокарпина окрашенный продукт бензолом не извлекается).

Более специфичной для пилокарпина является цветная реакция с нитропруссидом натрия. В щелочной среде образуется вишневое окрашивание, не исчезающее при добавлении избытка соляной кислоты. На основе этой реакции разработан способ фотоколориметрического определения пилокарпина в 1% водных растворах.

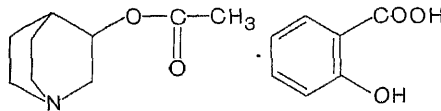
50.4. Количественное определение (ГФ X) выполняют подобно другим гидрохлоридам алкалоидов методом титрования в неводных растворителях (с. 130). Определить препарат можно, используя метод нейтрализации (в спиртовом растворе) по связанной соляной кислоте.

Хранят препарат по списку А, в хорошо укуренной таре, предохраняющей от действия света и влаги. Такие условия хранения необходимо соблюдать ввиду гигроскопичности препарата, а также воз-

возможности его гидролиза и окисления. Особенно легко гидролизуются водные растворы.

Применяют пилокарпина гидрохлорид в качестве холиномиметического (миотического) средства (антагонист атропина). Назначают обычно в виде глазных капель (1—2% раствор или 1—5% мазь) при лечении глаукомы. Очень редко назначают подкожно. Высшие дозы под кожу: разовая 0,01 г, суточная 0,02 г.

Среди созданных синтетических аналогов пилокарпина наибольший интерес представляет оригинальный отечественный препарат ацеклидин (Aceclidinum) — 3-ацетоксихинуклидина салицилат:



Его применяют в офтальмологической практике подобно пилокарпину в виде 2—5% глазных капель или 3—5% мази.

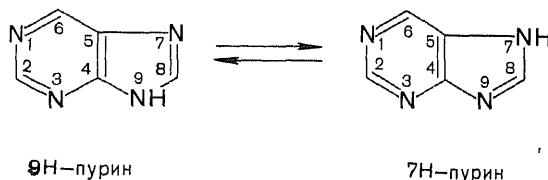
Текст-задание

- 50.1. Имидазол представляет ..., его формула: ... К его производным относят .., содержащийся в ... В этом растении ... алкалоидов, в том числе ...; на долю пилокарпина приходится ... Он выделен впервые ... в ... Извлекают сумму алкалоидов путем ... , а разделяют Формула пилокарпина: ... , она включает .. циклы; рациональное название Структура пилокарпина подтверждена ... , который осуществил синтез ... в Сейчас получают его ... , что позволило ...
- 50.2. Трудность синтеза пилокарпина связана с ... и Известны ... и ... изомеры, существование которых обусловлено Формулы изомеров: Разделение их процесс очень ... и попытки синтеза путем ... с последующим ... успеха не дали. Способ синтеза, разработанный ... , основан на Это позволило осуществить ... и разработать синтез ... , в том числе
- 50.3. Синтез пилокарпина состоит из ... стадий, исходный продукт Схема синтеза: ... (по стадиям) В ГФ X включен пилокарпина ... (..). Он аналогичен по свойствам ... , представляет ... , ... растворим в воде, ... в спирте, ... — в эфире и хлороформе. Важной характеристикой препарата является ... , так как Подлинность (по ГФ X) устанавливают по иону ... и с помощью реакции Сущность последней заключается в Более специфична для пилокарпина ... реакция с ... , в результате которой образуется
- 50.4. Количество пилокарпина определяют подобно ... , методом Способ основан на ... в присутствии ... (индикатор ...). Определить можно также по ... методом ... (в ... растворе). Хранят препарат по списку ... в ... таре, предохраняющей от Такие условия необходимы, так как возможно ... под действием Применяют в качестве ... (антагонист ...). Назначают в виде ... при лечении ... и очень редко Высшие дозы Синтетический аналог пилокарпина — препарат ... (..), является производным ... , его формула: Применяют в виде ... , подобно

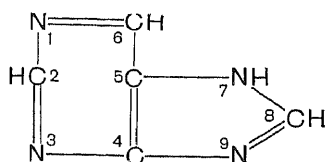
Глава 51. АЛКАЛОИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

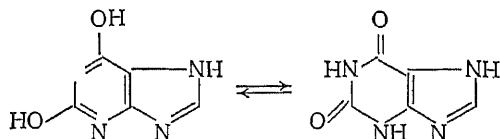
51.1. Пурин конденсированная гетероциклическая система, состоящая из двух циклов: пиримидина и имидазола. Химическую формулу этого гетероцикла изображают в виде изомеров 9Н-пурина и 7Н-пурина:



Встречается также написание формулы пурина, предложенной Э. Фишером в 1898 г.:

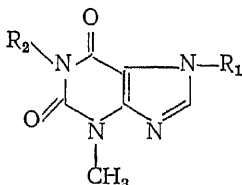


Пуриновые алкалоиды являются производными ксантина (2,6-диоксипурина), который может существовать в виде енольной и кетонной 7Н-форм:



В медицинской практике наиболее широко применяют препараты пуриновых алкалоидов: кофеина, теобромин, теофиллин.

Общая формула пуриновых алкалоидов:



где: $R_1 = -CH_3$; H, $R_2 = -CH_3$; H.

51.2. Кофеин открыт впервые Рунге в 1819 г. Он содержится в кофе (*Coffea arabica*), чае (*Thea sinensis*) и других растениях. В небольших количествах в чае содержится теофиллин, который был открыт Коссе-лем в 1889 г. Теобромин впервые выделен и изучен русским ученым А. А. Воскресенским в 1842 г. Природным источником получения пуриновых алкалоидов служат отходы чайной промышленности (чайная пыль, обрезки листьев и т. д.), содержащие 1—3% кофеина, бобы какао, в которых 1,5—2% теобромин.

Известны несколько способов получения кофеина. Один из них основан на противоточной экстракции. Водный экстракт очищают от примесей, осаждают балластные вещества с помощью солей свинца, кальция, магния. Фильтрат затем выпаривают. Перекристаллизацию кофеина производят из холодной воды. Аналогичным способом выделяют из бобов какао теобромин либо в виде основания, либо в виде кальциевой соли (растворимой в воде).

Значительно больший выход дают способы выделения пуриновых алкалоидов, основанные на использовании адсорбционной хроматографии. Один из таких способов получения кофеина разработан в 1952 г. Н. А. Измайловым, Ю. В. Шостенко, В. Д. Безуглым. Сущность его заключается в адсорбции кофеина из водных растворов с последующей десорбцией хлороформом или дихлорэтаном.

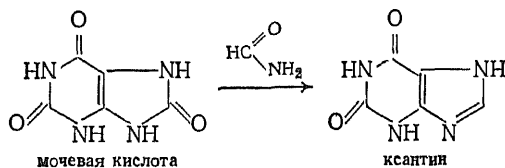
СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Синтез на основе мочевой кислоты

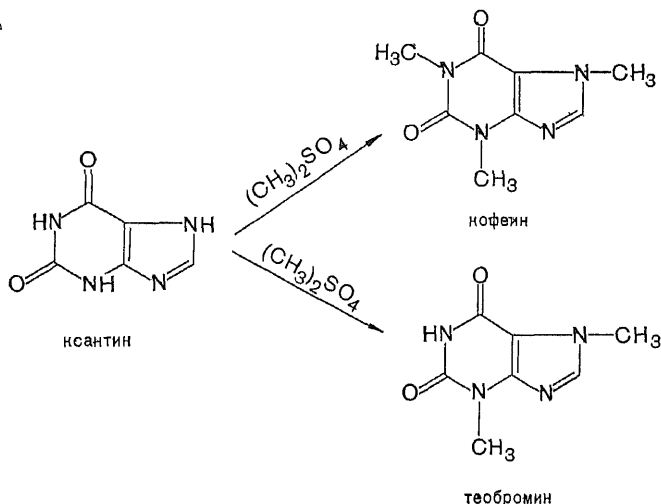
51.3. Синтетические способы получения пуриновых алкалоидов отличаются более высокой экономичностью и доступностью исходного сырья. Таким сырьем является мочевая кислота, которую предвари-

тельно синтезируют или извлекают водой из экскрементов птиц (гуано); где ее количество достигает 25%.

Синтез пуриновых алкалоидов из мочевой кислоты осуществляют различными путями. Кофеин и теобромин синтезируют после предварительного получения ксантина из мочевой кислоты действием формамида:



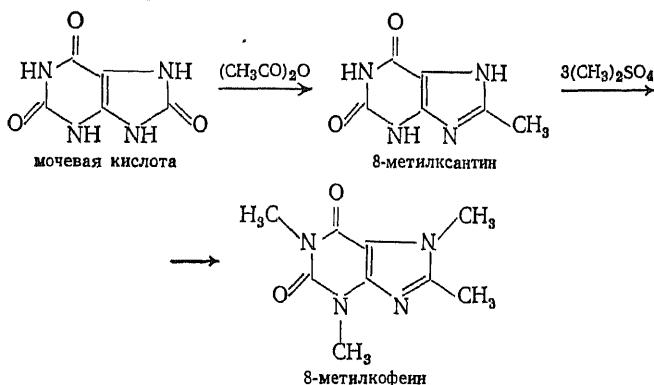
Ксантин затем метилируют диметилсульфатом. В зависимости от условий метилирования получают кофеин или теобромин:



Кофеин получается, если метилирование выполняют при pH 8,0—9,0, а теобромин—в присутствии едкого кали и метанола при 60—70 °С.

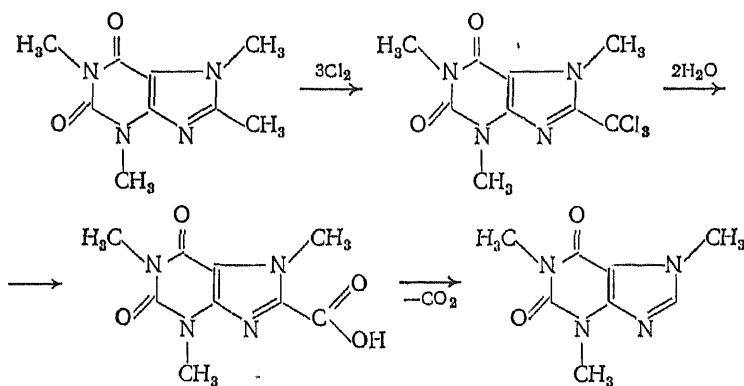
Второй путь синтеза на основе мочевой кислоты был разработан во ВНИХФИ проф. О. Ю. Магидсоном и Е. С. Головинской. Он основан на предварительном получении метилкофеина, который по фармакологическому действию очень близок к кофеину.

Процесс получения метилкофеина состоит из двух стадий. В первой стадии получают 8-метилксантин, действуя уксусным ангидридом в присутствии диметиланилина. На второй стадии образовавшийся 8-метилксантин метилируют диметилсульфатом до образования метилкофеина. Общая схема этого процесса:

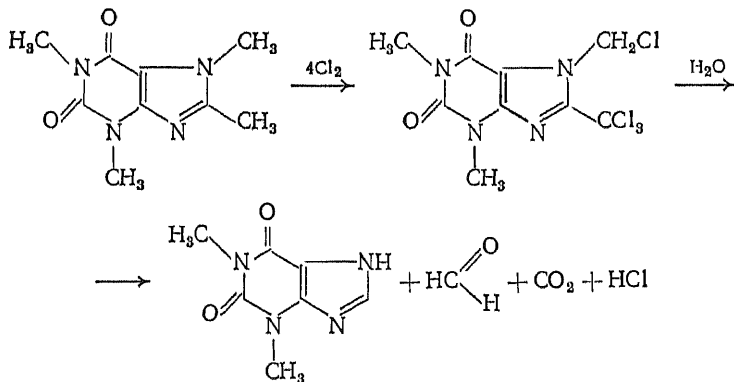


8-Метилкофеин является исходным продуктом получения кофеина и теофиллина. Синтез основан на хлорировании 8-метилкофеина и последующем гидролизе 8-трихлорметилкофеина.

Кофеин получают по схеме:



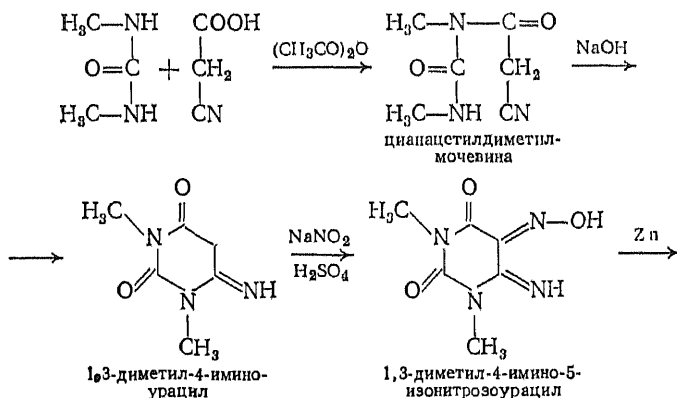
При получении теофиллина промежуточным продуктом является тетрахлорпроизводное 8-метилкофеина:



Синтез из циануксусной кислоты

51.4. Этот способ был впервые разработан Траубе и заключается в полном синтезе пуриновых алкалоидов. Из многочисленных вариантов наиболее экономичным является использование циануксусной кислоты и 1,3-диметилмочевины (теофиллин, кофеин) или метилмочевины (теобромин).

Схема синтеза теофиллина и кофеина заключается в следующем:



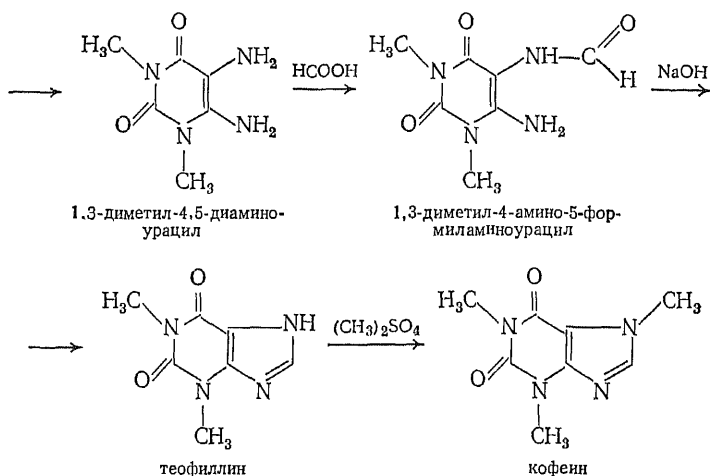


Таблица 110

Свойства препаратов алкалоидов — производных пурина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Coffeinum — кофеин 1,3,7-Триметилксантин (ГФ X, ст. 172)	Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. Температура плавления 234—237 °С	Медленно растворим в воде (1:60), легко растворим в горячей воде и хлороформе, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире
Theobrominum — теобромин 3,7-Диметилксантин (ГФ X, ст. 670)	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса	Очень мало растворим в воде, легко растворим в горячей воде, очень мало растворим в спирте, эфире, хлороформе, легко растворим в разведенных кислотах и щелочах
Theophyllinum — теофиллин 1,3-Диметилксантин (ГФ X, ст. 672)	Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 271—274 °С	Мало растворим в воде, эфире и хлороформе, легко растворим в горячей воде и горячем спирте, растворим в кислотах и растворах щелочей

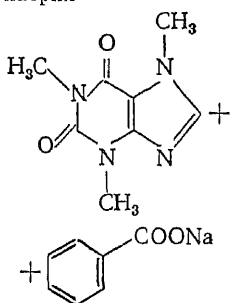
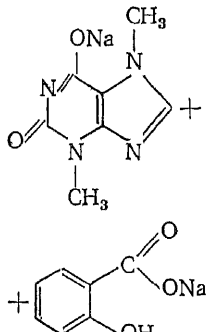
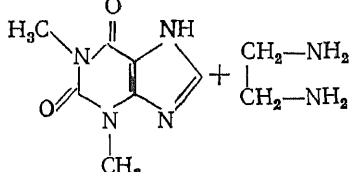
СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ АЛКАЛОИДОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА И ЕГО ДВОЙНЫХ СОЛЕЙ

51.5. В ГФ X включены три препарата пуриновых алкалоидов: кофеин, теобромин и теофиллин (табл. 110) и три препарата соответствующих им двойных солей: кофеин-бензоат натрия, темисал и эуфиллин (см. табл. 111).

Препараты алкалоидов представляют собой белые кристаллические вещества без запаха, горького вкуса. Кофеин на воздухе выветривается, при нагревании возгорается. Препараты отличаются друг от друга по растворимости в воде и спирте. Все пуриновые алкалоиды плохо

Таблица 111

Свойства препаратов двойных солей алкалоидов, производных пурина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p> Coffeinum-natrii benzoas — кофеин-бензоат натрия</p> 	<p>Белый порошок без запаха, слабо горького вкуса</p>	<p>Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте</p>
<p>(ГФ X, ст. 173) Themisalum — темисал</p> 	<p>Белый порошок. На воздухе поглощает углекислоту. Гигроскопичен. Водный раствор (1 : 10) имеет щелочную реакцию на фенолфталеин</p>	<p>Очень легко растворим в воде, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p> Теобромин-натрий с салицилатом натрия (ГФ X, ст. 669)</p>		
<p> Euphyllinum — эуфиллин</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым аммиачным запахом. На воздухе поглощает углекислоту, при этом растворимость уменьшается</p>	<p>Растворим в воде. Водные растворы препарата имеют щелочную реакцию</p>
<p> Теофиллин с 1,2-этилендиамином (ГФ X, ст. 250)</p>		

растворимы в воде. Кофеин и теofilлин легко растворимы лишь в горячей воде. В спирте кофеин трудно растворим, теofilлин легко растворим, а теобромин очень мало растворим. Кофеин в отличие от теofilлина и теобромина легко растворим в хлороформе. Теofilлин и теобромин растворимы в разведенных растворах кислот и щелочей. Ввиду наличия незамещенных атомов водорода в положении 1 и 7 при растворении в щелочах происходит образование солей.

51.6. К числу препаратов двойных солей пуриновых алкалоидов относится кофеин-бензоат натрия. Получение этого препарата обусловлено способностью кофеина образовывать стойкие двойные соли с солями органических кислот. Последние в отличие от кофеина легко растворяются в воде.

Способ получения кофеин-бензоата натрия заключается в смешивании водных растворов, содержащих эквимолекулярные количества кофеина и натрия бензоата. Затем раствор выпаривают досуха.

Аналогичные свойства лежат в основе способов получения темисала, представляющего собой двойную соль теобромона натрия и салицилата натрия, а также эуфиллина (соль теofilлина с 1,2-этилендиамином).

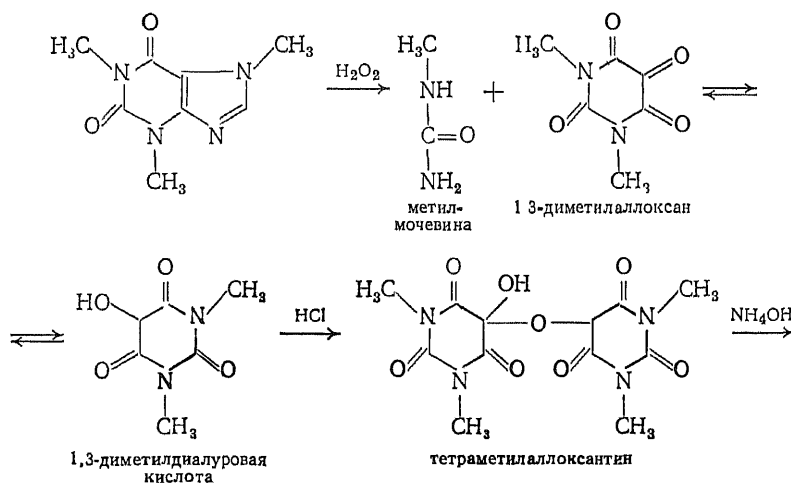
По физическим свойствам препараты двойных солей пуриновых алкалоидов (табл. 111) — белые порошки. Эуфиллин имеет аммиачный запах, обусловленный наличием этилендиамина. Темисал и эуфиллин на воздухе поглощают углекислоту. Это следует учитывать при их хранении.

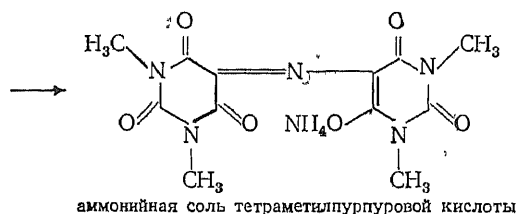
Водные растворы препаратов имеют щелочную реакцию (табл. 111).

ИСПЫТАНИЕ НА ПОДЛИННОСТЬ

51.7. Общей реакцией, рекомендуемой ГФ X для испытания подлинности препаратов пуриновых алкалоидов и их двойных солей, является мурексидная проба. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (перекисью водорода, бромной водой, азотной кислотой и т. д.). Происходит образование смеси производных аллоксана и его изомера диалуровой кислоты. Взаимодействуя между собой, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Окраска обусловлена появлением аммонийной соли метилированного производного пурпуровой кислоты.

Кофеин дает мурексидную пробу по схеме:





Аналогичная схема лежит в основе мурексидной реакции теофиллина. В случае теобромина в результате реакции образуется аммонийная соль диметилпурпуровой кислоты. Следует учесть, что мурексидная реакция неспецифична, так как является общей для производных пурина.

Для идентификации препаратов пуриновых алкалоидов и их солей могут быть использованы общеалкалоидные реактивы. ГФ X рекомендует подлинность кофеина устанавливать с помощью 0,1% раствора танина и 0,1 н. раствора йода. При соблюдении определенных условий выполнения испытаний образуются осадки, окрашенные соответственно в белый или бурый цвет.

Для качественного анализа теофиллина и теобромина могут быть использованы реакции, основанные на образовании солей за счет замещения атомов водорода в положении 1 или 7. Препараты вначале превращают в натриевые соли, действуя раствором едкого натра. В качестве реактива, позволяющего отличать друг от друга кофеин, теофиллин и теобромин ГФ X рекомендует раствор хлорида кобальта. Теобромин образует осадок серовато-голубого цвета, а теофиллин — белый с розоватым оттенком осадок. Кофеин в этих условиях положительной реакции не дает.

Подлинность теофиллина и теобромина можно также установить по образованию характерных осадков солей серебра. Кофеин не образует осадка с раствором азотнокислого серебра, теофиллин образует белый кристаллический осадок на холоду, теофиллин образует желатинообразную массу.

Теофиллин в отличие от других пуриновых алкалоидов образует со щелочным раствором нитропруссид натрия характерное зеленое окрашивание, исчезающее после добавления избытка кислоты.

Для испытания подлинности препаратов двойных солей пуриновых алкалоидов ГФ X рекомендует выполнять испытания на ионы натрия и анионы соответствующих кислот: бензоаты (с. 168) в кофеин-бензоате натрия, салицилаты (с. 169) в темисале. Этилендиамин в эуфиллине открывают с помощью раствора сульфата меди (фиолетовое окрашивание).

Алкалоиды в этих препаратах обнаруживают мурексидной пробой (с. 400), а также извлекают хлороформом (кофеин-бензоат натрия) или осаждают (эуфиллин) при определенных значениях pH, а затем очищают и проверяют температуру плавления.

ИСПЫТАНИЕ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

51.8. Доброкачественность препаратов по ГФ X проверяют путем установления допустимых пределов примесей посторонних алкалоидов. Для этой цели в случае кофеина используют реактив Майера, который не дает положительной реакции с самим препаратом. В теофиллине регламентируется содержание примеси других пуриновых оснований, а в теобромине — примеси кофеина (не более 0,5%) и 3-метилксантина. Указанные примеси могут образовываться в процессе получения препаратов из природных источников или синтетическим путем.

Проверяют также кислотность (или щелочность) препаратов, наличие неорганических (сульфатов, хлоридов, сульфатной золы и тяжелых металлов) и органических примесей.

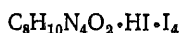
Препараты проверяют на потерю в массе при высушивании. Кофеин и теofilлин, представляющие собой моногидраты, должны терять в весе не более 8,5—9,5%, а безводный кофеин и теобромин — не более 0,5%.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

51.9. Для количественного определения препаратов пуриновых алкалоидов используют различные химические свойства.

Кофеин в водных растворах проявляет очень слабые основные свойства; практически его растворы имеют нейтральную реакцию. С минеральными кислотами кофеин солей не образует, так как они тотчас гидролизуются. Поэтому метод нейтрализации в водных растворах для кофеина неприменим. В неводной среде (уксусный ангидрид, бензол) кофеин проявляет выраженные основные свойства и его можно оттитровать хлорной кислотой (индикатор кристаллический фиолетовый). Этот метод ГФ X рекомендует для определения кофеина в препарате.

Способность кофеина образовывать перйодиды в кислой среде использована для йодометрического определения. Избыток титрованного раствора йода (содержащего йодид калия) осаждает из раствора кофеина перйодид состава:

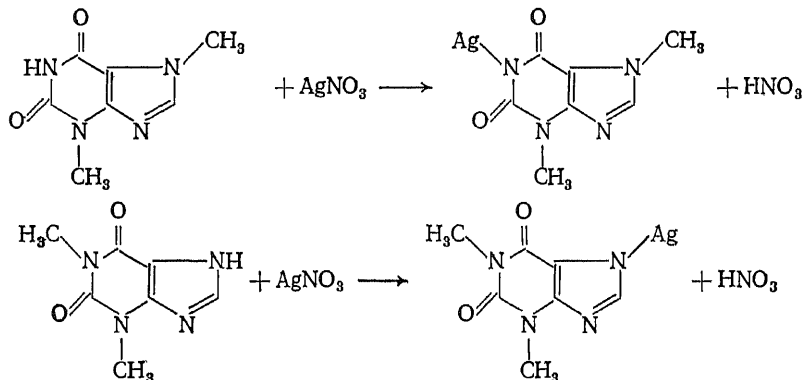


Осадок отделяют, а несвязавшийся йод оттитровывают раствором тиосульфата натрия. Йодометрическим методом определяют содержание кофеина в кофеине-бензоате натрия (ГФ X).

Перйодид того же состава образует теобромин, поэтому он может быть определен аналогичным образом.

Для количественного определения кофеина в смесях используют весовой метод, основанный на извлечении препарата с помощью хлороформа, в котором он легко растворим. Этот способ использован, в частности, для определения примеси кофеина в теобромине (ГФ X).

51.10. Для количественного определения теобромина и теofilлина в препаратах ГФ X рекомендует аргентометрический метод. Он основан на образовании солей серебра с одновременным выделением эквивалентных количеств азотной кислоты. Последнюю титруют 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор феноловый красный):

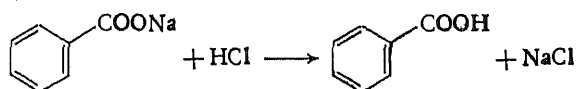


Известны различные варианты аргентометрического определения. Один из них (прямой) основан на потенциометрическом титровании выделившейся кислоты, другой (обратный) — на определении избытка титрованного раствора нитрата серебра по Фольгарду.

Содержание препаратов пуриновых алкалоидов в лекарственных формах нередко определяют с помощью спектрофотометрических, фотокалориметрических и фототурбидиметрических методик.

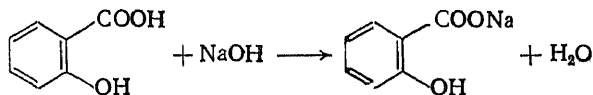
51.11. В препаратах двойных солей, кроме алкалоидов, определяют также содержание вторых компонентов. В основе способов определения лежит метод нейтрализации.

Бензоат натрия в кофеин-бензоате натрия определяют нейтрализацией 0,5 н. раствором соляной кислоты в присутствии смешанного индикатора (растворы метилового оранжевого и метиленового синего в соотношении 1:1):



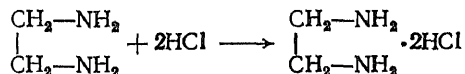
Для извлечения выделяющейся бензойной кислоты определение проводят в присутствии эфира. Препарат должен содержать 38—40% кофеина и 58—62% бензоата натрия.

Содержание салицилата натрия в темисале определяют после аргентометрического титрования теобромина. Смесь подкисляют до образования салициловой кислоты, которую затем трехкратно извлекают эфиром. Эфир отгоняют, остаток салициловой кислоты растворяют в смеси спирта с водой и титруют 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор феноловый красный):



Темисал должен содержать не менее 45% теобромина и не менее 41% натрия салицилата.

Определение этилендиамина в эуфиллине выполняют путем нейтрализации 0,1 н. раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый):



Эуфиллин должен содержать 80—85% теофиллина и 14—18% этилендиамина.

ХРАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

51.12. Хранят препараты пуриновых алкалоидов и их двойных солей по списку Б (за исключением темисала) в хорошо укупореженной таре. Теофиллин предохраняют от действия света. Учитывая гигроскопичность темисала и способность эуфиллина поглощать углекислоту, эти препараты необходимо хранить в заполненной доверху таре, предохраняя от действия света и влаги.

Применяют кофеин и кофеин-бензоат натрия в качестве стимулятора центральной нервной системы и кардиотонического средства. Кофеин усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга и в спинном мозге, возбуждает сосудодвигательный и дыхательный центры, усиливает сердечную деятельность, расширяет сосуды мозга, сердца, почек.

Назначают кофеин при угнетении центральной нервной системы, недостаточности сердечно-сосудистой системы, спазмах сосудов по 0,05—0,1 г 2—3 раза в день. Большие дозы или длительное применение может привести к истощению нервных клеток. Высшие дозы кофеина: разовая 0,3 г, суточная 1 г.

Кофеин-бензоат натрия идентичен по физиологическому действию кофеину, но лучше растворим в воде, поэтому может применяться для инъекций. Высшие дозы: внутрь — разовая 0,5 г, суточная 1,5 г, под кожу — разовая 0,4 г, суточная 1,0 г.

Кофеин и кофеин-бензоат натрия широко применяют в виде различных сочетаний с другими препаратами в таблетках (аскафен, новомигрофен, новоцефалгин, пенталгин, пирамеин, цитрамон, коффеин и др.).

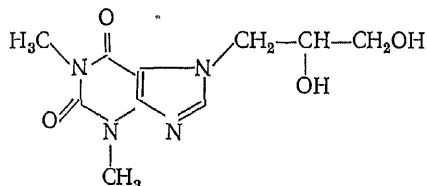
51.13. Теобромин и теofilлин применяют в качестве спазмолитических (сосудорасширяющих, бронхорасширяющих) и диуретических средств. В отличие от кофеина они оказывают слабое влияние на центральную нервную систему. Теобромин и теofilлин стимулируют сердечную деятельность, расширяют венечные сосуды сердца и мускулатуру бронхов, усиливают диурез. Диуретическое действие в большей степени выражено у теofilлина.

Назначают теобромин при спазмах сосудов сердца и отеках сердечного и почечного происхождения по 0,25—0,5 г. Теofilлин назначают в тех же случаях, а также при коронарной недостаточности по 0,1—0,2 г. Высшие дозы: теобромина (внутри) — разовая 1 г, суточная 3,0 г, теofilлина — разовая 0,4 г, суточная 1,2 г.

Темисал применяют в качестве сосудорасширяющего и диуретического средства подобно теобромину по 0,3—0,5—0,75 г на прием.

Эуфиллин назначают при тех же показаниях, что и теofilлин, в качестве спазмолитического (сосудорасширяющего, бронхорасширяющего средства) при бронхиальной астме, грудной жабе и сердечных заболеваниях, сопровождающихся застойными явлениями. Хорошая растворимость в воде позволяет в отличие от теofilлина вводить препарат не только внутри (0,1—0,15 г), но и внутримышечно (12% или 24% раствор), а также внутривенно (2,4% раствор). Высшие дозы: внутри и внутримышечно — разовая 0,5 г, суточная 1,5 г, внутривенно — разовая 0,25 г, суточная 0,5 г.

С теofilлином и эуфиллином сходен по фармакологическому действию синтетический препарат дипрофиллин (Diprophyllinum), представляющий собой 7-(2,3-диоксипропил)-теofilлин:



Он менее токсичен, чем теofilлин и эуфиллин. Назначают дипрофиллин при спазмах коронарных сосудов, сердечной и бронхиальной астме, гипертонической болезни. Вводят внутри (0,2—0,5 г 3—4 раза в день), внутримышечно (3—5 мл 10% раствора), внутривенно (5—10 мл 2,5% раствора).

Текст-задание

51.1. Пурин представляет ... Его формулу изображают в виде изомеров либо ..., либо: ... Формула пурина: .. предложена ... в ... Пуриновые алкалоиды ..., производные, который может существовать в виде: ... Применяют препараты ...

Общая формула ... алкалоидов: ..
51.2. Кофеин открыт ... в ... г. Он содержится в ... Теofilлин выделен из ... в ... г., а теобромин в ... г. русским ученым ... Источником получения ... алкалоидов служат ... Один из способов получения кофеина основан на .. Аналогично получают и ... Более ... выход дает способ, предложенный ... в .. и основанный на ...

- 51.3. Синтетические способы отличаются ... Сырьем служит ..., содержащаяся в ... Кофеин и теобромин синтезируют из ... после ... по схеме: ... Метилируют ксантин ... по схеме: ... Синтез 8-метилкофеина из ... разработан ... во ... Он основан на ... и состоит из ... стадий. В первой из них получают ... путем ..., а во второй по общей схеме: ... Синтез ... из 8-метилкофеина основан на ... Кофеин получают по схеме: ..., а теofilлин — по схеме: ...
- 51.4. Полный синтез ... разработан ... Наиболее ... вариантом является использование ... и ... в качестве исходного сырья. Схема синтеза теofilлина и кофеина: ... Схема синтеза теобромина: ...
- 51.5. В ГФ X включены препараты ... алкалоидов: кофеин (...), теобромин (...), теofilлин (...) и соответствующих им двойных солей: кофеин ... (...), темисал (...) и эуфилин (...). Препараты алкалоидов представляют ... Они различаются по растворимости в ... и ... Кофеин в отличие от ... легко растворим в ..., а теofilлин и теобромин растворимы в ... Растворимость в ... происходит с образованием ... и обусловлена наличием в молекулах ...
- 51.6. Получение кофеина-бензоата натрия основано на способности кофеина образовывать ..., которые обладают свойством ... Способ получения кофеин-бензоата натрия заключается в ... Аналогично получают ... и ..., представляющие собой ... Препараты двойных солей ... алкалоидов по внешнему виду ... Эуфилин имеет ... запах, обусловленный ... Темисал и эуфилин ... поглощают ..., что следует учитывать при ... От алкалоидов их двойные соли отличаются ... растворимостью в ... Водные растворы имеют ...
- 51.7. Общей реакцией на препараты ... является ... проба. Она основана на разрушении ... пурина действием ... и последующем образовании ... Схемы этой реакции на кофеин: ..., теofilлин: ..., теобромин: ... Препараты ... можно идентифицировать с помощью ... реактивов. Для ... анализа теofilлина и теобромин используют реакции, основанные на ... ГФ X рекомендует отличать ... друг от друга с помощью ... кобальта, который образует ... Подлинность теобромин устанавливают реакцией с ... серебра по образованию. Теofilлин в отличие от ... дает с нитропруссидом натрия ... В двойных солях ... открывают ионы ... и анионы ... Этилендиамин в ... открывают по ... Алкалоиды в двойных солях — ... обнаруживают ... пробой или путем ...
- 51.8. Доброкачественность препаратов устанавливают путем ... Кофеин испытывают на примесь ... с помощью реактива ...; в теofilлине обнаруживают примесь ..., а в теобромине — примесь ... Устанавливают также ... и наличие примесей ... Проверяют препараты на потерю в массе при ... Она должна быть в пределах ...
- 51.9. Способы количественного определения основаны на ... Кофеин в водных растворах проявляет ... свойства, с ... кислотами ... не образует. Поэтому в ... растворах метод ... неприменим. В неводной среде кофеин проявляет ... свойства и может быть оттитрован ... (индикатор ...). Этот способ рекомендован ... для ... Способность кофеина образовывать с йодом ... состава: ... использована для ... Методика основана на ... и рекомендована ГФ X для ... Аналогично можно определять ... Весовой метод определения кофеина основан на ... и использован для ...
- 51.10. Теобромин и теofilлин в ... количественно определяют по ГФ X ... методом, основанным на реакции: ... Выделившуюся ... титруют ... (индикатор ...). Известные варианты этого метода, заключающиеся в ... Из физико-химических методов для определения ... алкалоидов в ... используют ..., основанные на ...
- 51.11. В препаратах двойных солей, кроме ..., определяют содержание ..., используя метод ... Бензоат натрия в ... определяют путем ... по реакции: ... (индикатор ...) в присутствии ... Салицилат натрия в ... определяют после ... путем ... по реакции: ... (индикатор ...). Определение этилендиамина в ... выполняют ... по реакции: ... (индикатор ...).
- 51.12. Хранят препараты ... (за исключением ...) по списку ... в ... таре. Теofilлин предохраняют от ... Темисал и эуфилин хранят в ... таре, предохраняя от ... Применяют кофеин и ... в качестве ... средства, учитывая его действие на ... Назначают кофеин при ... по ... Высшие дозы кофеина ... Кофеин-бензоат натрия идентичен ..., но отличается ..., а поэтому ... Высшие его дозы ... Препараты кофеина сочетают с ... в виде ...
- 51.13. Теобромин и теofilлин применяют как ... средства. В отличие от кофеина они оказывают действие на ... Назначают теобромин при ... по ..., а теofilлин ... и при ... по ... Высшие дозы теобромин ..., теofilлина ... Темисал применяют как ... средство по ... Эуфилин назначают подобно ... при ... В отличие от ... он ..., что позволяет вводить его ... в виде ... Высшие дозы ... Препарат дипрофилин (...), сходен с ... по ... действию. Его формула: ... Назначают дипрофилин при ..., вводят ... по ...

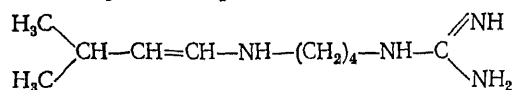
Глава 52. АЦИКЛИЧЕСКИЕ АЛКАЛОИДЫ

52.1. К этой группе относятся алкалоиды, не содержащие в своей структуре гетероциклов. Азот в молекуле ациклических алкалоидов находится в открытой цепи. Из ациклических алкалоидов наиболее широкое применение в медицинской практике находят: производное алифатического ряда — сферофизина бензоат и ароматическое соединение (содержащее в боковой цепи аминоксирт) — эфедрина гидрохлорид.

АЛКАЛОИДЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

Сферофизин был впервые выделен М. М. Рубинштейном и Г. П. Меньшиковым из растения сферофиза солончаковая (*Sphaerophysa salsula*), произрастающего в Средней Азии.

С точки зрения химической структуры сферофизин представляет собой производное гуанидина, который сочетается в молекуле с бутиламином и непердельным углеводородом — изоамиленом:

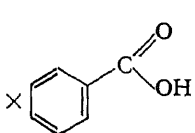


Наличие нескольких атомов азота в молекуле обуславливает щелочные свойства сферофизина. Он представляет собой сильное двухкислотное основание. Наиболее прочную хорошо кристаллизующуюся соль сферофизин образует с двумя молекулами бензойной кислоты

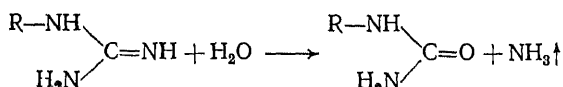
52.2. Физические свойства сферофизина бензоата очень сходны со свойствами многих солей алкалоидов (табл. 112).

Таблица 112

Свойства препарата сферофизина бензоата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Sphaerophysini benzoas — сферофизина бензоат</p> $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} - \text{CH} = \text{CH} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} - \begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \text{NH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array} \times$  <p>1-Гуанидино-4-(изоамилен-1-ил-амино)-бутана дибензоат (ГФ X, ст. 630)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. Температура плавления 151—153 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, спирте и растворах едких и углекислых щелочей. Практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>

Для испытаний препарата используют некоторые химические свойства, присущие его молекуле. Подлинность по ГФ X устанавливают, разрушая препарат путем кипячения в растворах щелочей. Происходит образование гуанидина и его производных, которые при дальнейшем кипячении выделяют аммиак:



Аммиак можно обнаружить по запаху и по изменению окраски красной лакмусовой бумаги в синий цвет.

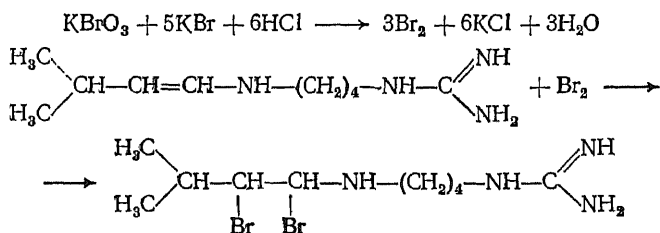
Более специфичным испытанием на сферофизин является цветная реакция со щелочным раствором нитропрусида натрия. При последующем добавлении (по каплям) разведенной соляной кислоты появляется вишнево-красное окрашивание, исчезающее от избытка кислоты.

Наличие связанной бензойной кислоты можно установить либо с помощью реакции на бензоаты (с. 169), либо путем осаждения с помощью минеральной кислоты. Выделяющийся осадок бензойной кислоты затем промывают, сушат и устанавливают температуру плавления.

52.3. ГФ X предусматривает испытание на наличие в препарате свободной бензойной кислоты. Ее примесь не должна превышать 0,2%. Содержание примеси устанавливают путем извлечения эфиром свободной бензойной кислоты из препарата, который практически нерастворим в этом растворителе. Эфир, затем отгоняют и остаток взвешивают.

Известны различные способы количественного определения сферофизина бензоата. ГФ X рекомендует для этой цели способ, основанный на титровании в неводной среде, так как препарат представляет собой слабое основание. Титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Наличие в молекуле сферофизина непредельной связи позволяет определять его броматометрическим методом:



Хранят сферофизина бензоат по списку Б. Поскольку препарат представляет собой довольно гигроскопичное вещество и легко поглощает углекислоту воздуха, необходимо сохранять его в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

Применяют сферофизина бензоат в качестве средства, стимулирующего мускулатуру матки, а также ганглиоблокирующего средства. Назначают при гипертонической болезни и в акушерско-гинекологической практике внутрь по 0,03 г 2—3 раза в день или внутримышечно по 1 мл 1% раствора. Высшие дозы (внутри): разовая 0,05 г, суточная 0,1 г.

АЛКАЛОИДЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

52.4. Относящийся к этой группе алкалоид эфедрин и его диастереомер псевдоэфедрин содержатся в различных видах эфедры. Это растение очень широко распространено и с глубокой древности (еще за 3000 лет до нашей эры) использовалось в народной медицине.

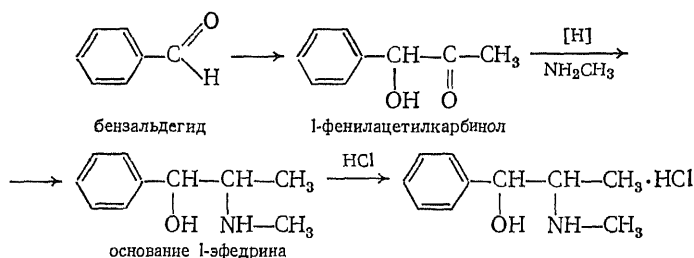
Наибольшее количество эфедрина содержится в забайкальской эфедре (*Ephedra monosperma*). В нашей стране это растение является основным сырьем для получения препарата. Извлекают эфедрин из сырья общими способами получения алкалоидов. Разделение эфедрина и псевдоэфедрина осуществляют путем перекристаллизации оксалатов (оксалат псевдоэфедрина лучше растворим в воде).

Длительное время потребность в эфедрине полностью удовлетворялась получением из растительного сырья. Однако возрастающая потребность в препарате и сокращение запасов дикорастущего сырья обусловили необходимость создания промышленных способов его синтеза. К числу таких способов следует отнести микробиологическое получение оптически активного эфедрина из бензальдегида, а также способ

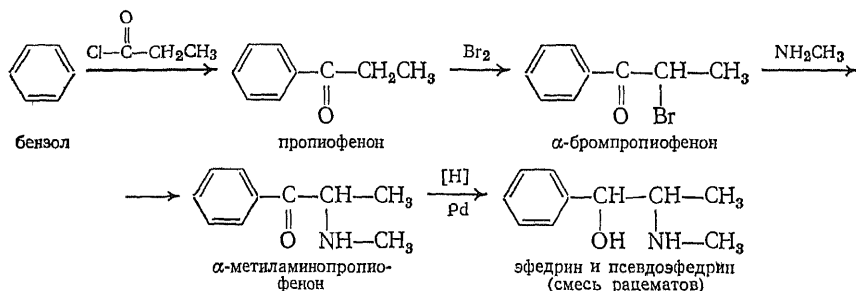
синтеза диастереомеров эфедрина из хлорангида пропионовой кислоты с последующим разделением изомеров.

52.5. Определенные трудности в синтезе эфедрина, аналогичного природному алкалоиду, создает существование нескольких его изомеров. Ввиду наличия в молекуле двух асимметрических атомов углерода эфедрин может существовать в виде двух диастереомеров: эфедрина (*эритро*-изомер) и псевдоэфедрина (*трео*-изомер). Каждый из них представляет собой рацемат и состоит из двух оптических антиподов: левовращающего и правовращающего.

Природный алкалоид является левовращающим *эритро*-изомером эфедрина. Получают его путем биосинтеза, который основан на сбраживании патоки из сахара дрожжами в присутствии бензальдегида. Контроль процесса брожения осуществляют по изменению величины оптического вращения реакционной массы. Затем левовращающий фенилацетилкарбинол подвергают восстановительному метилированию и полученное основание 1-эфедрина переводят в гидрохлорид:



Из хлорангида пропионовой кислоты и бензола в результате синтеза получают смесь рацематов эфедрина и псевдоэфедрина:



Псевдоэфедрин можно изомеризовать в эфедрин кипячением в разведенной соляной кислоте. Рацемат эфедрина разделяют на оптические антиподы путем перекристаллизации оксалатов из спирта.

52.6. Эфедрина гидрохлорид включен в ГФ X. По физическим свойствам он сходен с другими солями алкалоидов (табл. 113). Характерной константой является удельное вращение.

Установить наличие хлор-иона можно реакцией с раствором нитрата серебра. Основание эфедрина растворимо в воде, поэтому при действии растворов едких щелочей на раствор препарата осадка не выпадает. Этим эфедрина гидрохлорид отличается от многих других солей алкалоидов. Обнаружить основание эфедрина можно с помощью двух испытаний, рекомендуемых ГФ X. Одно из них заключается в разрушении препарата с образованием бензальдегида при нагревании с феррицианидом калия:

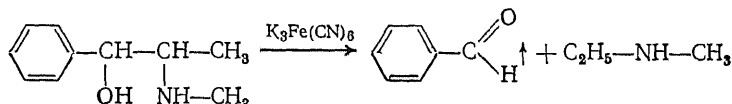
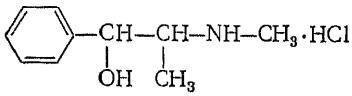
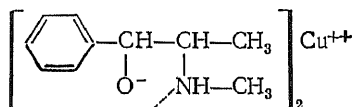


Таблица 113

Свойства эфедрина гидрохлорида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Ephedriini hydrochloridum — эфедрина гидрохлорид</p>  <p>1-1-Фенил-2-метиламинопропанола-1 гидрохлорид (ГФ X, ст. 240)</p>	<p>Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 216—220 °С. Удельное вращение от —33 до —36° (5% водный раствор)</p>	<p>Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>

Бензальдегид имеет запах горького миндаля. Второе испытание основано на образовании комплексного соединения синего цвета при взаимодействии с раствором сульфата меди в присутствии едкого натра. При взбалтывании реакционной смеси с эфиром последний приобретает фиолетово-красный цвет, а водный слой сохраняет синее окрашивание. Состав комплекса:



Цветная реакция с раствором сульфата меди может быть использована для колориметрического определения эфедрина гидрохлорида в лекарственных формах.

52.7. Количественное определение эфедрина гидрохлорида в препарате по ГФ X выполняют подобно определению других гидрохлоридов алкалоидов методом титрования в неводной среде (в присутствии ацетата окисной ртути). Определить содержание препарата можно также методом нейтрализации (по связанной соляной кислоте) или аргентометрическим методом (по иону хлора).

Хранят эфедрина гидрохлорид по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, чтобы не допустить разложения препарата.

Применяют эфедрина гидрохлорид в качестве симпатомиметического (сосудосуживающего, бронхорасширяющего) средства. Он близок по химической структуре и фармакологическому действию к адреналину, но менее токсичен и более устойчив, так как не содержит в молекуле фенольных гидроксиллов.

Назначают эфедрина гидрохлорид при бронхиальной астме, аллергических заболеваниях, для сужения сосудов (при травмах, потерях крови), для повышения артериального давления (при оперативных вмешательствах), при миастении, при отравлениях снотворными, наркотическими средствами. Местно применяют как сосудосуживающее средство и для расширения зрачка.

Вводят внутрь (0,025—0,05 г), под кожу, внутримышечно и внутривенно (до 1 мл 5% раствора). Местно применяют 2—5% раствор. Высшие дозы (внутрь и под кожу): разовая 0,05 г, суточная 0,15 г.

Текст-задание

52.1. Ациклические алкалоиды отличаются ..., азот в их молекуле расположен в ... В медицине применяют препараты ..., являющиеся производными ... Сфеорофизин выделен ... из растения ... По химической структуре он представ-

- ляет ..., его формула: ..., рациональное название Присутствие в молекуле ... азота обуславливает ... свойства, поэтому сферофизин образует ... соль с
- 52.2. Препарат сферофизина ... (...) по физическим свойствам сходен с Он представляет ..., легко растворимый в ... и практически нерастворимый в .. Подлинность по ГФ X устанавливают путем ..., последующее ... приводит к образованию ... по схеме: ... Выделяющийся ... обнаруживают по ... или с помощью Более специфичной является ... реакция со ... раствором нитропруссиды натрия, в результате которой Наличие связанной ... кислоты устанавливают либо реакцией на: ..., либо путем
- 52.3. Примесь в препарате ... кислоты устанавливают путем .. . Количественное определение по ГФ X основано на ..., учитывая, что препарат представляет Титруют ... в среде ... (индикатор ...). Известен способ определения ... методом, основанный на реакциях: Хранят препарат по списку ..., в ... склянках ... стекла, так как он отличается Применяют ... в качестве ... средства. Назначают при ... внутрь по ... или внутримышечно по Вышие дозы
- 52.4. В различных видах эфедры содержатся алкалоиды ... и Растение это ... использовалось в Основным сырьем для получения эфедрина в ... служит ... (...). Извлекают алкалоиды, используя ..., а разделяют путем Потребность в ... удовлетворялась ..., однако ... обусловили необходимость Известен способ ... получения ... из бензальдегида, а также способ синтеза ... эфедрина из ... пропионовой кислоты с последующим
- 52.5. Трудности синтеза природного ... заключаются в существовании Наличие в молекуле эфедрина ... атомов углерода обуславливает существование Каждый из них представляет ... и состоит из Природный ... является ... изомером Получают его путем ..., который основан на Общая схема процесса: Из ... кислоты и бензола синтезируют смесь ... по схеме: Затем псевдоэфедрин изомеризуют в ... путем ..., а ... изомеры разделяют на
- 52.6. Препарат эфедрина ... (...) включен в ..., его формула: ..., рациональное название По внешнему виду он сходен с ... и представляет Характерной константой является Его растворимость Наличие ... иона устанавливают реакцией Основание ... растворимо в ..., поэтому при действии ... на раствор препарата осадка не выпадает, чем эфедрин отличается от При действии феррианидом ... эфедрин разрушается с образованием ... по реакции: С ионом ... образуется ..., окрашенный в ... цвет, состава: Комплекс извлекается ..., придавая ему ... окраску. Эту реакцию используют для
- 52.7. Количественно эфедрин определяют по ГФ X подобно ... методом ... (в присутствии ...). Определять можно также методом ... (по ...) или ... методом (по ...). Хранят ... по списку ... в ... таре, предохраняющей от ..., чтобы не допустить Применяют ... в качестве ... средства. Он сходен по ... с ..., но отличается ..., так как не содержит в молекуле Назначают при ..., местно применяют как ... и для Вводят внутрь по ..., парентерально до ..., местно применяют ... растворы. Вышие дозы

Глава 53. ГЛИКОЗИДЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

53.1. Гликозиды широко распространены в растительном мире. Они представляют собой вещества, в которых гликозильная часть молекулы (циклическая форма сахаров) связана через атом кислорода, серы или азота с радикалом органического соединения, не являющегося сахаром. Последний носит название агликона или генина.

По природе сахарной части молекулы гликозиды делят на две большие группы: пиранозиды (гликозиды с шестичленным циклом сахарной компоненты) и фуранозиды (гликозиды с пятичленным циклом сахарной компоненты). Различают также α - и β -гликозиды в зависимости от α - или β -конфигурации углевода, связанного с агликоном. Большинство природных гликозидов имеют β -конфигурацию. Сахарная часть молекулы может содержать один или несколько сахаров, связанных между собой (моносахариды, дисахариды, трисахариды и другие олигосахариды). Группа гликозидов, содержащих моносахарид глюкозу, называется глюкозидами. Различают также гликозиды пентоз — пентозиды, гликозиды гексоз — гексозиды; гликозиды дисахаридов называют биозидами и т. д.

Агликоны гликозидов по химическому строению могут быть алифатическими, ароматическими и гетероциклическими соединениями.

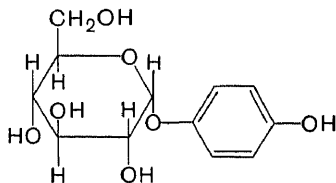
Агликон связан в молекуле гликозида с сахарной компонентой по типу эфирной связи через полуацетальный гидроксил. Процесс гидролиза большинства гликозидов происходит очень легко под действием ферментов, которые называют глюкозидазами. В действии ферментов наблюдается избирательность по отношению к определенным гликозидам и даже к определенным изомерам. Так, например, фермент эмульсин способен расщеплять только левовращающие оптические изомеры гликозидов, имеющих β -конфигурацию. Ферменты сопутствуют гликозидам в растениях.

Гидролитическое расщепление большинства гликозидов происходит также под влиянием кислот, щелочей, нагревания и других факторов. Это имеет важное значение для выделения гликозидов из растений, получения препаратов, их анализа и применения в медицине.

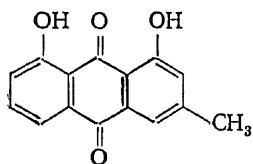
53.2. Известны различные типы классификации гликозидов, например ботаническая, фармакологическая и др. С точки зрения химического строения гликозиды делят на три группы в зависимости от атома, связывающего сахар и агликон. Различают О-гликозиды, S-гликозиды (тиогликозиды) и N-гликозиды. Каждую из этих групп классифицируют по химической структуре агликона.

Наиболее распространены в природе О-гликозиды. Из них находят применение в медицине следующие группы:

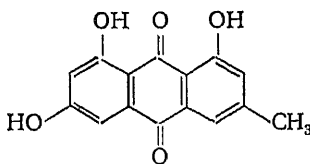
Фенилгликозиды — содержат фенильный радикал в агликоне. К ним относится большая группа фенолгликозидов, содержащих в агликоне одноатомные или многоатомные фенолы. В медицине применяют галеновые препараты, содержащие гликозид арбутин (β -гидрохинон-глюкозид), выделенный из листьев толокнянки обыкновенной.



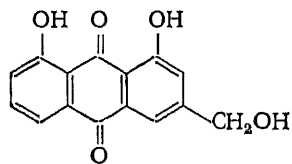
Антрахинонгликозиды — содержащие агликон, производный антрахинона. Они выделены из различных видов крушины, ревеня, алоэ. Важнейшими агликонами этой группы являются хризофановая кислота (ремень), франгулаэмодин (крушина), алоэмодин (алоэ):



хризофановая кислота



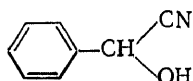
франгулаэмодин



алоэмодин

Флавогликозиды, агликон которых представляет производное флавона. Большинство флавогликозидов (рутин, катехины) обладают Р-витаминной активностью, и поэтому их рассматривают в группе витаминов (с. 481).

Азотсодержащие О-гликозиды. Эта группа включает цианогенные гликозиды, в частности амигдалин. Его агликоном является нитрил миндальной кислоты (циангидрин бензальдегида):

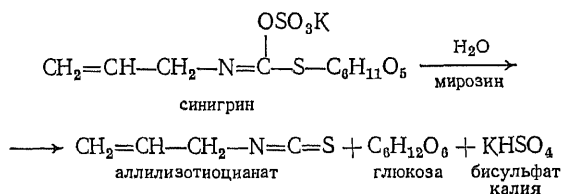


Амигдалин содержится в плодах растений семейства розоцветных, горького миндаля, косточках персиков, абрикосов, вишен, слив, листьях лавровишни и др.

Гликоалкалоиды, представляют собой гликозиды, в которых сахарная компонента связана О-гликозидной связью с остатком алкалоида. К этой группе относят соласодин, глюкоалкалоид из растения паслен птичий. Соласодин служит источником синтеза кортизона, прогестерона и синтетических аналогов стероидных гормонов.

Стероидные гликозиды, или сердечные гликозиды, — это группа О-гликозидов, агликоны которых имеют стероидную структуру и отличаются выраженным действием на сердечную мышцу.

53.3. S-Гликозиды, или тиогликозиды, наименее распространенная в природе группа. К важнейшим из них относится синигрин-S-гликозид, содержащийся в семенах сарептской и черной горчицы. Под влиянием фермента мирозина синигрин гидролизует по схеме:



На этом процессе основано использование порошка горчицы в горчичниках. При увлажнении последних происходит гидролиз синигрина и выделяющийся аллилизотиоцианат оказывает местное раздражающее (отвлекающее) действие.

К N-гликозидам относятся вторичные и третичные гликозиламины, которые можно рассматривать как производные гликозимиона (первичного гликозиламина). Из N-гликозидов важнейшее значение для обмена веществ имеют продукты расщепления нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов, некоторые коэнзимы и антибиотические вещества. Широко применяют в медицине, например, коэнзим — аденозинтрифосфорную кислоту, антибиотики N-гликозидной структуры (стрептомицин и др.).

К числу веществ, имеющих гликозидный характер, могут быть отнесены также сапонины и часть дубильных веществ, которые гидролизуются (энзимами или кислотами) на сахара и агликоны фенольного характера.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

53.4. Сердечные гликозиды — биологически активные вещества, содержащиеся в некоторых видах растений и обладающие способностью в весьма малых дозах оказывать специфическое действие на сердечную мышцу.

Источниками получения сердечных гликозидов являются различные виды наперстянки (наперстянка крупноцветковая, наперстянка ржавая, наперстянка шерстистая), горичвет весенний, олеандр, ландыш майский, обвойник, различные виды желтушника, строфанта, морозника и другие растения.

В растениях обычно содержатся первичные (генуинные) гликозиды. Это очень лабильные вещества, легко разлагающиеся (под влиянием энзимов, кислот, щелочей, при нагревании) с образованием вторичных гликозидов. Последние также легко могут гидролизироваться на аглико-

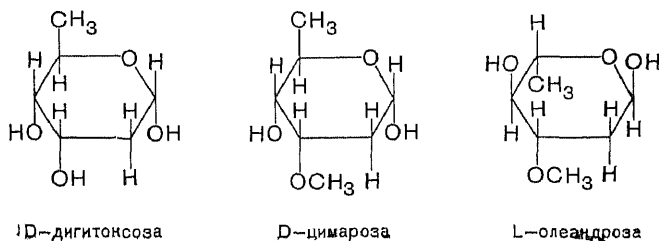
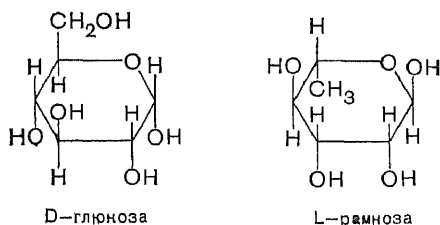
ны и сахарный компонент. Поэтому процесс извлечения очень сложен, особенно учитывая, что в растении содержатся обычно несколько сердечных гликозидов, а также целый ряд других сопутствующих веществ.

Общая схема получения сердечных гликозидов заключается в предварительном обезжиривании растительного сырья с помощью эфира или лигроина. Затем обезжиренное сырье настаивают с 70% этиловым спиртом, спирт отгоняют под вакуумом и из остатка извлекают первичные гликозиды теплой водой (несколько дней). Из полученной смеси неочищенных гликозидов удаляют смолы (эфиром) и сапонины (раствором ацетата свинца). Гликозиды осаждают путем насыщения водным раствором сульфата аммония. Разделение смеси гликозидов основано на различии их растворимости в органических растворителях и использовании хроматографических методов.

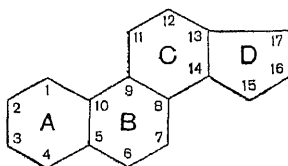
53.5. По химической структуре сердечные (как и другие) гликозиды представляют собой эфиры, в молекулах которых гликозидной связью связаны между собой агликон и остатки моно-, ди-, три- или тетра-сахарида. У некоторых первичных гликозидов к сахарному компоненту присоединен остаток уксусной кислоты.

Сахара, входящие в состав сердечных гликозидов, за исключением глюкозы и рамнозы, специфичны для данной группы веществ и представляют собой 6-дезоксигексозы, 2,6-дезоксигексозы или их 3-О-метилловые эфиры.

Важнейшими моносахаридами, входящими в состав сердечных гликозидов, являются:

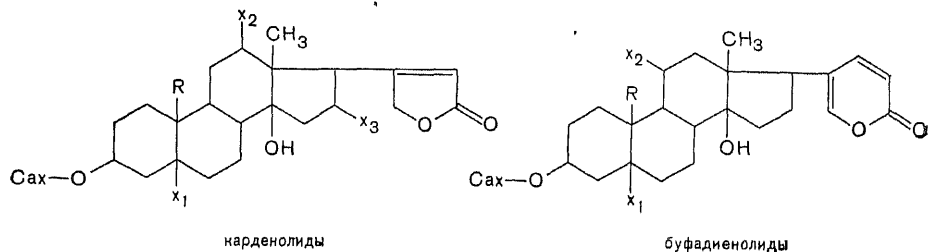


Агликоны (генины) сердечных гликозидов имеют стероидную структуру, т. е. являются производными циклопентанофенантрена, состоящего из четырех циклов (A, B, C, D):



По химическому строению агликоны можно разделить на две группы, отличающиеся структурой присоединенного в положении 17 лак-

тонного цикла. Пятичленный лактонный цикл входит в структуру агликонов карденолидов, а шестичленный — буфадиенолидов. Общие формулы этих групп гликозидов:



В положении 3 к агликонам присоединен сахарный компонент. Радикал $R = \text{CH}_3$ или $-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{matrix}$, а $x_1, x_2, x_3 = \text{H}$ или OH .

Карденолиды содержатся в различных видах наперстянки, строфанта, ландыша, желтушника, олеандра, горицвета весеннего и других. Буфадиенолиды входят в состав морозника, морского лука, а также найдены у животных (жабы). Яд этих животных содержит буфогенины, имеющие стероидную структуру с шестичленным лактонным циклом.

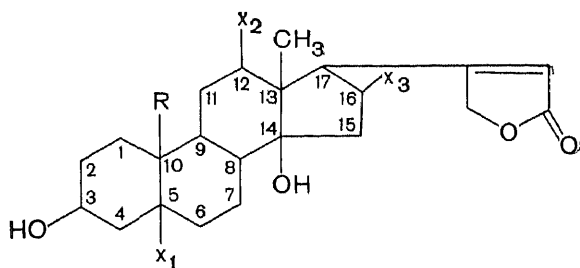
53.6. Между химической структурой и фармакологическим действием сердечных гликозидов существует определенная взаимосвязь.носителем биологической активности является агликон. Сахарный компонент (присоединенный в положении 3 к агликону) влияет на скорость всасывания, от чего зависит скорость и продолжительность действия. Чем больше остатков моносахаридов в молекуле гликозида, тем активнее он действует. Так, например, триозиды более активны, чем биозиды; последние в свою очередь проявляют более высокую эффективность, чем монозиды.

Для сохранения специфического действия на сердце необходимо наличие в молекуле агликона пяти- или шестичленного лактонного цикла, присоединенного в положении 17 и гидроксила в положении 14. На кардиотоническое действие большое влияние оказывает заместитель в положении 10. Большая часть агликонов имеет в этом положении метильную или альдегидную группу. Окисление последней до карбоксильной значительно ослабляет действие на сердечную мышцу.

Замена стероидного цикла агликонов производными бензола, нафталина, так же как замена лактонного кольца другими радикалами и даже изменение характера связи между стероидным ядром и лактоном, приводит к потере физиологической активности. Это свидетельствует о специфичности структуры молекулы агликонов сердечных гликозидов и о сложности возможного получения синтетических аналогов.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРЕПАРАТОВ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

53.7. В медицинской практике издавна применяют лекарственные растения, содержащие сердечные гликозиды, в виде различных галеновых и неогаленовых препаратов (настоев, экстрактов, настоек). В состав последних входят экстрактивные вещества, подчас далеко не индифферентные как с точки зрения химического воздействия на гликозиды, так и в отношении влияния на организм. Поэтому в последние годы все шире получают препараты индивидуальных сердечных гликозидов. Большинство из них по химическому строению представляют собой карденолиды. Агликоны этих препаратов имеют общую формулу:



и отличаются друг от друга радикалами R, x₁, x₂, x₃ (см. ниже):

Название агликонов:

Радикалы:

Дигитоксигенин

Гитоксигенин

Дигоксигенин

Периплогенин

Олеандригенин

Строфантинин

R	X ₃	X ₂	X ₁
-CH ₃			
-CH ₃	-OH		
-CH ₃		-OH	
-CH ₃			-OH
-CH ₃	-COCH ₃		
			-OH

Внося соответствующие радикалы в общую формулу, можно легко представить структуру каждого из указанных в таблице агликонов.

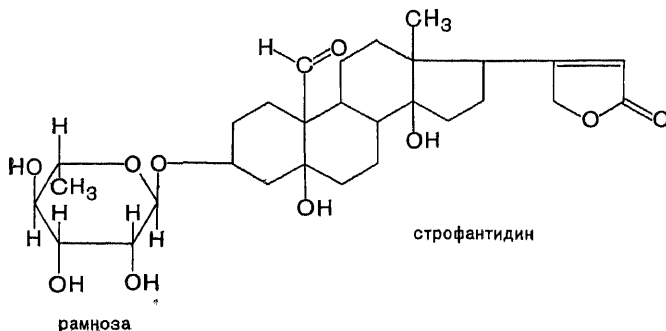
Формула сердечного гликозида включает одну, две или три молекулы указанных выше сахаров, соединенных с агликоном в положении 3-α- или β-гликозидной связью. Данные о химическом составе некоторых препаратов сердечных гликозидов представлены в табл. 114.

Таблица 114:

Химический состав препаратов сердечных гликозидов

Название гликозида	Агликон	Сахарный компонент	Производящее растение
Convallatoxinum — конваллятоксин (ГФ X)	Строфантинин	Рамноза	Ландыш майский
Erythrinum — эризимин (ГФ X)	Строфантинин	Дигитоксоза	Желтушники
Neriolinum — нериолин (ГФ X)	Олеандригенин	Олеандроза	Олеандр
Scillaquinum — сцилларин	Строфантинин	Цимароза	Горичвет венский
Periplocinum — периплоцин	Периплогенин	Глюкоза + цимароза	Обвойник греческий

Пользуясь данными, приведенными в табл. 114, можно написать химическую формулу любого указанного в ней сердечного гликозида, например формулу конваллятоксина:



53.8. Несколько более сложной является химическая структура гликозидов наперстянки. В наперстянке пурпурной и шерстистой содержатся первичные гликозиды (табл. 115). При гидролитическом расщеплении, а также при хранении и высушивании сырья под действием энзимов первичные гликозиды разрушаются с образованием вторичных гликозидов.

Таблица 115

Химический состав первичных гликозидов наперстянок

Вид наперстянки	Первичные гликозиды	Продукты гидролиза	Вторичные гликозиды
Наперстянка пурпурная	Пурпуреагликозид А Пурпуреагликозид В	Глюкоза Глюкоза	Дигитоксин Гитоксин
Наперстянка шерстистая	Дигиланид А Дигиланид В Дигиланид С	СН ₃ СООН+глюкоза СН ₃ СООН+глюкоза СН ₃ СООН+глюкоза	Дигитоксин Гитоксин Дигитоксин

Вторичные гликозиды наперстянок состоят из агликонов и сахарной части, причем последняя у всех трех вторичных гликозидов одинакова (табл. 116).

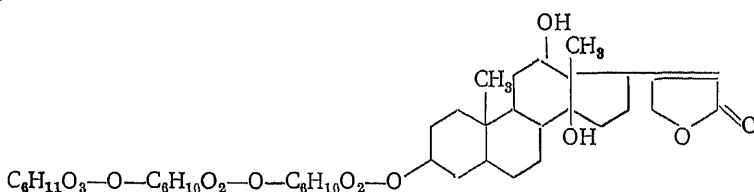
Таблица 116

Химический состав вторичных гликозидов наперстянок

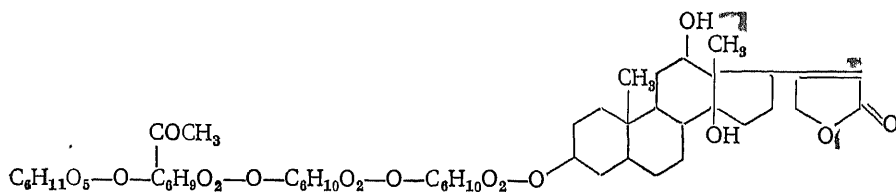
Вторичный гликозид	Агликон	Сахарная часть
Дигитоксин Гитоксин Дигоксин	Дигитоксигенин Гитоксигенин Дигоксигенин	3 молекулы дигитоксозы 3 молекулы дигитоксозы 3 молекулы дигитоксозы

Пользуясь табл. 115 и 116, а также указанными выше сведениями о химическом составе агликонов, можно написать формулы первичных и вторичных гликозидов наперстянок.

Формула дигоксина:



Формула дигиланида С (целанида):



Первичный гликозид наперстянки шерстистой — дигиланид С под названием целанид (Celanidum) и вторичный гликозид наперстянки пурпурной — дигитоксин (Digitoxinum) включены в ГФ X.

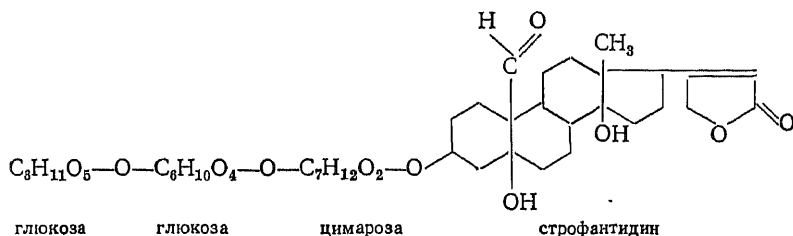
53.9. В ГФ X включен также препарат строфантин К (Strophanthinum К). Его получают из семян строфанта Комбе. Препарат содержит в основном два гликозида, состав которых приведен в табл. 117.

Таблица 117

Химический состав гликозидов строфантина К

Гликозид	Агликон	Сахарная часть
К-строфантин-β К-строфантозид	Строфантинин Строфантинин	Глюкоза, цимароза Две молекулы глюкозы, цимароза

К-строфантин-β можно рассматривать как вторичный гликозид К-строфантозида. Последний, теряя молекулу глюкозы, превращается в К-строфантин-β. Формула К-строфантозида:



**СВОЙСТВА И ИСПЫТАНИЕ ПОДЛИННОСТИ
ПРЕПАРАТОВ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ**

53.10. В ГФ X включено шесть препаратов, представляющих собой индивидуальные сердечные гликозиды (табл. 118).

Таблица 118

Свойства препаратов сердечных гликозидов

Название препарата	Описание	Растворимость
Convallatoxinum — конваллятоксин (ГФ X, ст. 176)	Белый кристаллический порошок. Температура плавления 212—220 °С	Растворим в спирте и ацетоне, трудно растворим в воде, хлороформе, этилацетате
Erysiminum — эризимин (ГФ X, ст. 246)	Белый со слегка желтоватым или сероватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 156—165 °С	Трудно растворим в воде, хлороформе, легко в этиловом и метиловом спиртах, очень мало в эфире и бензоле
Neriolinum — нериолин (ГФ X, ст. 447)	Бесцветные игольчатые кристаллы без запаха. Температура плавления 235—240 °С	Практически нерастворим в воде, эфире, бензоле, легко растворим в спирте и хлороформе, трудно — в метиловом спирте
Celanidum — целанид (ГФ X, ст. 139)	Бесцветный или белый кристаллический порошок без запаха. На воздухе поглощает до 7,5% влаги	Очень мало растворим в воде, трудно растворим в спирте, растворим в метиловом спирте, мало растворим в эфире, хлороформе
Digitoxinum — дигитоксин (ГФ X, ст. 221)	Белый кристаллический порошок	Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, трудно — в хлороформе и очень мало растворим в эфире
Strophanthinum К — строфантин К (ГФ X, ст. 637)	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок	Трудно растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе

По физическим свойствам они представляют собой белые кристаллические вещества (могут иметь слегка сероватый или желтоватый оттенок), без запаха. Мало растворимы или практически нерастворимы в воде и эфире. Растворимость сердечных гликозидов в других органи-

ческих растворителях различна и может служить признаком, позволяющим отличать эти соединения друг от друга. Так, например, эризимин легко растворим в этиловом и метиловом спиртах, нериолин легко растворим в спирте и хлороформе, а другие препараты трудно растворимы в этих растворителях (см. табл. 118).

Для установления подлинности препаратов сердечных гликозидов могут быть использованы общие реакции на наличие стероидного цикла в молекуле, например реакция Либермана—Бурхардта. Она основана на способности стероидов к дегидратации под действием уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты. В результате реакции слой уксусного ангидрида окрашивается в зеленый цвет. ГФ X рекомендует эту реакцию для идентификации конваллятоксина и строфантина К.

Вторая группа цветных реакций основана на обнаружении пятичленного лактонного цикла в молекуле карденолидов. К их числу относится реакция Легалья, суть которой заключается в образовании окрашенного в красный цвет продукта при взаимодействии препарата с раствором нитропруссид натрия в щелочной среде. Эту реакцию ГФ X рекомендует для испытания подлинности всех фармакопейных препаратов сердечных гликозидов.

Пятичленный лактонный цикл можно также обнаружить по образованию окрашенных в красно-фиолетовый цвет продуктов взаимодействия с нитропроизводными в щелочной среде, например с *m*-динитробензолом (реакция Раймонда). Эту реакцию ГФ X рекомендует для испытания подлинности дигитоксина. Разновидностью данной группы реакций является образование окрашенных в оранжево-красный цвет продуктов взаимодействия сердечных гликозидов со щелочным раствором пикриновой кислоты (реакция Бальета). Указанная реакция лежит в основе способов фотоколориметрического определения сердечных гликозидов в лекарственных формах.

Для идентификации карденолидов используют в качестве реактива концентрированную или 84% серную кислоты. По ГФ X с помощью этой реакции открывают сердечные гликозиды в строфантине К (появляется зеленое окрашивание).

53.11. Третья группа реакций основана на обнаружении сахарного компонента в препаратах сердечных гликозидов. Для этой цели может быть использована цветная реакция Келлера—Килиани на 2-дезоксисахара. Из различных вариантов ГФ X рекомендует способ, заключающийся в предварительном растворении 1—2 мг препарата в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05% хлорида окисного железа. Раствор осторожно вливают в пробирку с концентрированной серной кислотой и наблюдают окраску верхнего слоя (синий или сине-зеленый цвет) и на границе двух слоев (лилово-красный или бурый). Этим способом по ГФ X устанавливают подлинность целанида, дигитоксина, эризимины, нериолина, т. е. тех гликозидов, сахарный компонент которых включает 2-дезоксисахара (дигитоксозу, олеандрозу).

Идентифицировать и количественно определять препараты сердечных гликозидов можно, используя спектрофотометрию как в ультрафиолетовой, так и в видимой области спектра. ГФ X для испытания подлинности дигитоксина рекомендует устанавливать величину удельного показателя поглощения окрашенного продукта взаимодействия гликозида с пикратом натрия (в области 495 нм).

ИСПЫТАНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

53.12. При испытании доброкачественности препаратов особое внимание следует обращать на наличие примеси посторонних гликозидов. Это относится прежде всего к препаратам, получаемым из растений,

содержащих несколько сходных по структуре сердечных гликозидов. Примесь посторонних гликозидов ГФ X рекомендует устанавливать в целаниде (один из трех гликозидов наперстянки шерстистой) и дигитоксине (гликозид, получаемый из различных видов наперстянки). Для определения примесей используют хроматографию на бумаге, обнаруживая сопутствующие гликозиды на хроматограмме по величине R_f и по характерной флюоресценции пятен в ультрафиолетовом свете после обработки соответствующими реактивами.

53.13. Активность сердечных гликозидов в препаратах и в лекарственных формах по ГФ X определяют биологическим методом. Биологическая оценка основана на способности сердечных гликозидов вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных. Активность устанавливают путем сравнения с препаратами-стандартами и выражают в ЛЕД (лягушачьих), КЕД (кошачьих) или ГЕД (голубиных) единицах действия.

Препараты-стандарты представляют собой индивидуальные кристаллические гликозиды. При биологическом методе контроля устанавливают наименьшие дозы стандартного (содержащего известное количество единиц) и испытуемого препаратов, которые вызывают систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание единиц действия в 1 г исследуемого препарата, одной таблетке или 1 мл раствора (ГФ X, с. 917).

Недостатком биологического контроля является его трудоемкость и малая точность. Поэтому для количественной оценки все шире применяют современные физико-химические методы спектрофотометрию в УФ- и ИК-областях, фотоколориметрию, люминесценцию, полярографию и др.

Нередко сочетают биологическую оценку с применением физико-химических методов контроля. Так ГФ X рекомендует для целанида устанавливать биологическую активность и определять его содержание хроматофотоколориметрическим методом. Сущность последнего заключается в отделении целанида от примесей с помощью хроматографии на бумаге. Затем участки хроматограмм с зонами целанида вырезают, элюируют ксантгидроловым реактивом и фотоколориметрируют. Аналогичную операцию выполняют параллельно с определением препарата-стандарта и строят калибровочный график, по которому вычисляют затем концентрацию целанида в испытуемом препарате или в лекарственных формах.

ХРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

53.14. Хранят все препараты сердечных гликозидов по списку А в хорошо закупоренной таре (банках), предохраняющей от действия света, влаги, чтобы не допускать гидролитического расщепления.

Применяют препараты сердечных гликозидов в качестве кардиотонических средств, т. е. средств, восстанавливающих сердечную деятельность при декомпенсации. Они оказывают влияние на основные функции сердца: усиливают систолические сокращения (длительность систолы при этом уменьшается), удлиняют диастолу, замедляя ритм сердца, улучшают приток крови к желудочкам, понижают возбудимость проводящей системы сердца. Сердечные гликозиды действуют также на сосудистую систему, центральную нервную систему (особенно препараты горичвета и ландыша). В связи с улучшением кровообращения при приеме сердечных гликозидов усиливается диурез.

Характер и механизм действия различных сердечных гликозидов в общем очень сходен. Отличаются они по силе, продолжительности, скорости проявления действия, кумуляции, влиянию на центральную нервную систему.

Из желудочно-кишечного тракта препараты сердечных гликозидов всасываются медленно и оказывают при этом слабое действие на сердце (исключение представляют препараты наперстянок и олеандра). Наиболее эффективно препараты действуют при введении внутривенно. Для введения их растворяют в 20—40% растворе глюкозы или в изотоническом растворе. Необходимо учитывать, что после всасывания препараты фиксируются (кумуляруются) в тканях, в том числе в сердечной мышце. Степень кумуляции зависит от прочности связи с белками и в наибольшей степени проявляется у препаратов наперстянок.

Высшие дозы (внутри): дигитоксина и целанида — разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г, нериолина — разовая 0,0002 г, суточная 0,0004 г. При внутривенном введении высшие дозы: конваллятоксина — разовая 0,0003 г, суточная 0,0006 г, эризимины — 0,00033 и 0,00066 г, целанида — 0,0004 и 0,0008 г, строфантина К — 0,0005 и 0,001 г.

Следовательно, высшие разовые дозы индивидуальных препаратов сердечных гликозидов находятся в пределах 0,2—0,5 мг, а суточные — 0,4—1,0 мг. Передозировка вызывает резкое нарушение сердечной деятельности. Это обусловило необходимость отнесения препаратов к списку А.

Текст-задание

- 53.1. Гликозиды представляют собой производные ..., связанные ... через ... с радикалом ..., который носит название По структуре ... гликозиды делят на ... и По конфигурации ... углерода различают В зависимости от количества молекул ... сахаров и природы ... их называют Агликоны ... имеют ... структуру. Они связаны с ... через ... по типу Гидролиз гликозидов ... происходит под действием ..., которые проявляют ..., а также под влиянием Это имеет значение для
- 53.2. Известны ... виды классификации гликозидов. По химической структуре их делят на ... в зависимости от Наиболее распространены К фенолгликозидам относится группа ..., содержащих ... в агликоне. В медицине применяют ... препараты, содержащие ..., формула которого: Антрахинонгликозиды содержат Они выделены из ... и включают агликоны ..., формулы которых: Флавоногликозиды производные ... обладают Азотсодержащие ... включают группу ... гликозидов, в частности Его агликон является ... и имеет формулу: Он содержится в Гликоалюлоиды представляют К ним относится ..., который служит источником Стероидные или .. гликозиды отличаются ... строением и ... действием на
- 53.3. К тиогликозидам, или ... относится ..., содержащийся в Он гидролизуется под влиянием ... по схеме: На этом принципе основано применение ..., при ... происходит К N-гликозидам относятся ..., производные Важное значение для ... имеют В медицине из них применяют К числу гликозидоподобных веществ ... относят также
- 53.4. Сердечные гликозиды — ... вещества, содержащиеся в ... и обладающие способностью Их получают из В растениях содержатся ..., представляющие собой Они разлагаются до ..., которые в свою очередь образуют Общая схема выделения сердечных гликозидов основана на Разделяют смесь гликозидов путем
- 53.5. По химической структуре сердечные гликозиды являются ..., в ... которых связаны ... и ..., а у некоторых ... также Сахара, входящие в ... (кроме ...), представляют Важнейшими .. компонентами являются ..., их структурные формулы: Агликоны или ... имеют ... структуру, т. е. в их основе лежит ... цикл, формула которого: По ... агликоны можно разделить на ... и ..., общие формулы которых: Карденолиды содержатся в ... , а буфадиенолиды в
- 53.6. Существует определенная связь между ... структурой и Биологическую активность обуславливает ..., роль сахарного компонента состоит в Активность зависит от количества Кардиотоническое действие связано с наличием в агликоне ..., которые расположены в положениях Замена ... цикла на ... или лактона на ... приводит к Это свидетельствует о
- 53.7. В медицине применяют ... гликозиды в виде В их состав входят ..., которые В последние годы получают ..., представляющие Агликоны этих ... имеют общую формулу: ... и радикалы ..., расположенные в положениях Формулы каждого из агликонов: Формулы препаратов конваллятоксина (...): ... ; эризимины (...): ... ; нериолина (...): ... ; цимарина (...): ... ; периллоцина (...):

- 53.8. Наперстянки .. и ... содержат ... гликозиды (названия которых ...). При ... гидролизе под действием ... гликозиды разрушаются, образуя ... гликозиды (названия которых ...). Последние состоят из ... и ... части, которая у всех трех ... и включает Формулы дигитоксигенина: ..., гитоксигенина: ..., дигоксигенина: Соответствующие им формулы первичных гликозидов имеют вид: Из ... гликозидов наперстянки .. применяют .. под названием целанид (...), а из наперстянки ... получают дигитоксин (...). Их формулы:
- 53.9. В ГФ X включен препарат строфантин К (...), получаемый из Он содержит гликозиды ... и ..., состоящие из агликона ... и сахарной части Формула К-строфантина: К-строфантозида:
- 53.10. В ГФ X включено ... препаратов ... гликозидов: Они представляют собой В воде и эфире ..., в других ... растворителях Это может служить ..., например, Подлинность ... можно установить ... реакцией Она основана на ... под действием .. и ... с образованием ГФ X рекомендует эту реакцию для Вторая группа реакций основана на К ним относится реакция ..., суть которой заключается в По ГФ X с помощью этой реакции устанавливают Для этой же цели можно использовать ... реакции с ..., например, Ее ГФ X рекомендует для Разновидностью реактивов данной группы ... является ... кислота, которая с ... образует ... продукты в ... среде. Эта реакция лежит в основе Идентифицировать карденолиды, в частности ... по ГФ X, препарат ... можно с помощью
- 53.11. Сахарный компонент в ... обнаруживают ... реакцией ... на ГФ X рекомендует способ, основанный на Полученный раствор вливают в ... и наблюдают Эту реакцию ГФ X рекомендует для ... препаратов ..., т. е. гликозидов, в которых содержится Для идентификации и ... гликозидов используют ... в ... областях спектра. ГФ X рекомендует этот метод для ... по величине
- 53.12. Доброкачественность препаратов ... устанавливают по отсутствию примесей ГФ X рекомендует это испытание для препаратов .., которые получают из .., содержащих Способ основан на использовании метода Примесь ... обнаруживают путем
- 53.13. Активность ... в препаратах и ... определяют ... методом. Метод основан на Устанавливают активность путем ..., а выражают ее в ..., сокращенное написание которых Стандартные препараты представляют Сущность ... метода контроля заключается в установлении Затем вычисляют Недостатком ... контроля является Поэтому для ... все шире применяют ... методы, в том числе Нередко сочетают В частности, ГФ X рекомендует для ... сочетание Сущность хроматофотокolorиметрии заключается в
- 53.14. Хранят препараты ... по списку ... в ... таре, предохраняют от действия ..., чтобы не допустить Применяют в качестве ... средств для восстановления ... при Препараты ... оказывают влияние на ... функции сердца, в том числе Они действуют также на ... системы (особенно ...), усиливают Отличаются друг от друга препараты по Но в целом характер их действия очень Из ... тракта всасывание происходит ... (кроме ...). Вводят обычно ... в виде После всасывания происходит ... (особенно препаратов ...) в результате Вышие дозы дигитоксина и целанида (внутри) Вышие дозы препаратов ... при введении в вену находятся в пределах Передозировка вызывает ..., что обусловило

ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Глава 54. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ГОРМОНОВ

54.1. Гормоны — биологически активные вещества, продуцируемые железами внутренней секреции в очень малых количествах. Однако они вызывают огромную по диапазону и глубине ответную реакцию организма, так как регулируют важнейшие жизненные процессы. Так, например, изучение И. П. Павловым биологического действия стероидных гормонов показало, что нет ни одной функции человеческого организма, в регуляции которой они бы не участвовали. Только половые гормоны оказывают влияние более чем на 120 функций организма.

Действие гормонов тесно взаимосвязано между собой и управляется деятельностью коры головного мозга и центральной нервной системы. В свою очередь последняя испытывает на себе влияние гормонов. Таким образом, существует диалектическое единство, взаимосвязь, взаимообусловленность между функциями желез внутренней секреции и коры головного мозга.

Многостороннее действие гормонов на организм не могло остаться незамеченным относительно возможности использования их в качестве лекарств.

В настоящее время широко применяют активные препараты подавляющего большинства эндокринных желез, а также многочисленные синтетические гормоны, их аналоги и вещества с гормоноподобным действием.

54.2. Известны несколько типов классификации гормональных препаратов: по способу получения, по характеру биологического действия, по продуцирующим их железам внутренней секреции.

В фармацевтической химии принята смешанная классификация гормональных препаратов, отображающая как их химическую структуру, так и название желез, вырабатывающих их. С точки зрения этой классификации гормоны можно разделить на две группы. К первой из них относят гормоны, представляющие собой аминокислоты, полипептиды, белки и близкие к ним по химической структуре соединения. Такую структуру имеют гормоны гипофиза, щитовидной железы, околощитовидных желез, поджелудочной железы. Вторая группа гормонов имеет стероидную структуру. К этой группе относят гормоны коры надпочечников, женские и мужские половые гормоны. Несмотря на известную условность, такая классификация наиболее полно отображает химическую структуру и физиологическое действие препаратов гормонов и их синтетических аналогов.

Из многочисленных препаратов гормонов и их синтетических аналогов будут рассмотрены следующие группы.

1. Гормоны, имеющие структуру аминокислот, полипептидов, белков и родственных им соединений.

1. Гормоны щитовидной железы и их синтетические аналоги.

2. Гормоны мозгового слоя надпочечных желез и их синтетические аналоги.

II. Гормоны, имеющие стероидную структуру.

1 Гормоны коркового слоя надпочечных желез (кортикостероиды) и их полусинтетические аналоги.

2 Гестагенные (лутеинидные) гормоны и их полусинтетические аналоги.

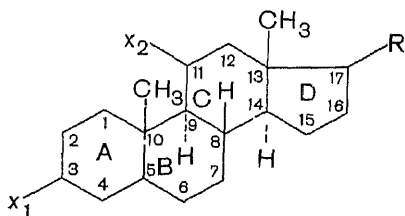
3. Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические препараты.

4. Эстрогенные гормоны и их синтетические аналоги нестероидного строения.

54.3 Применяемые в медицинской практике препараты гормонов щитовидной железы, мозгового слоя надпочечных желез и их синтетические аналоги представляют собой производные ароматического ряда. Они содержат в молекуле ядро одноатомного или двухатомного фенола и остаток аминокислоты (гормоны щитовидной железы и их аналоги) или аминокислоты (гормоны мозгового слоя надпочечных желез и их аналоги).

Структурной основой стероидных гормонов является гидрированный скелет углеводорода циклопентанофенантрена, входящий также в структуру агликонов сердечных гликозидов (с. 413).

54.4. Общая формула стероидных гормонов может быть представлена на следующем образом:



Метильные группы, присоединенные к стероидному циклу в положении 10 и 13, носят название ангулярных. Радикал R и атомы водорода (в положении 8, 9, 14) ориентированы в пространстве в *цис*- или *транс*-положении. Условно принято считать, что ангулярные метильные группы расположены над плоскостью чертежа, это обозначают сплошной линией

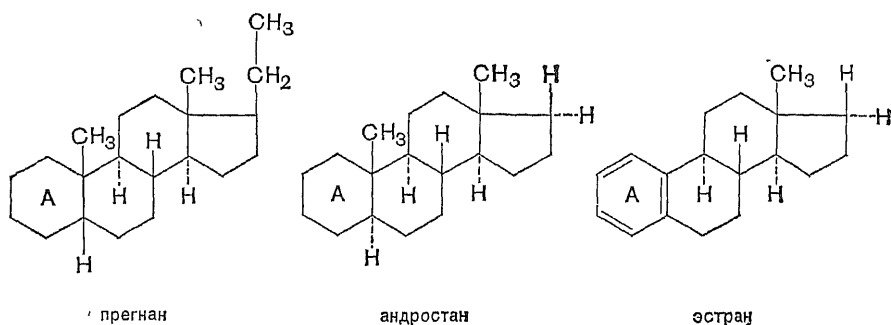
Если другие заместители находятся в *цис*-положении, т. е. в одной плоскости с ангулярными группами (β -конфигурация), то их также обозначают сплошной линией, а если в *транс*-положении (α -конфигурация), то пунктирной линией

Нумерация атомов углерода в формуле стероидных гормонов производится в следующей последовательности: вначале нумеруются атомы углерода, расположенные в цикле, затем в положениях 10, 13 и 17. Заместители x_1 и x_2 представляют собой либо кетогруппы, либо спиртовые гидроксилы.

Радикал R у андрогенных и эстрогенных гормонов — кето- или оксигруппа, у гестагенных гормонов — ацетильная, а у кортикостероидов — оксиацетильная группа.

Цикл A у эстрогенных гормонов ароматический, поэтому ангулярная метильная группа в положении 10 отсутствует. У остальных стероидных гормонов в цикле A имеется двойная связь в положении 4—5. Некоторые стероидные гормоны и их аналоги могут иметь двойные связи в положениях 1—2 и 5—6.

Основой химической структуры различных групп гормонов являются три циклических углеводорода: прегнан, андростан и эстран.



Гормоны коркового слоя надпочечных желез и гестагенные гормоны являются производными прегнана, андрогенные гормоны — производными андростана, а природные эстрогенные гормоны — производными эстрана.

Текст-задание

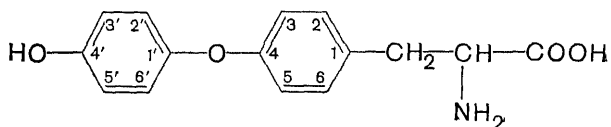
- 54.1. Гормоны ... вещества, продуцируемые Они регулируют в организме Например, по данным ... стероидные гормоны участвуют в процессах ..., в том числе половые гормоны влияют на Действие гормонов взаимосвязано ... и управляется ..., т. е. существует ... взаимосвязь между Действие гормонов на ... явилось предпосылкой для В настоящее время применяют ...
- 54.2. Классифицировать гормональные препараты можно по ... В фармацевтической химии используют ... классификацию, по которой препараты делят на ... группы. К первой относят ..., ко второй Препараты каждой из этих групп гормонов и их ... аналоги можно разделить на ...
- 54.3. По химической структуре препараты гормонов ... железы и ... желез и их ... аналоги представляют Они содержат в молекуле ядро ... и присоединенный к нему остаток ... или Структурной основой стероидных гормонов является ..., состоящий из ..., формула которого:
- 54.4. Общая формула стероидных гормонов: Расположение и характер заместителей ... Наличие двойных связей Основой структуры различных гормонов являются ... углеводороды ..., их формулы: Гормоны коркового слоя ... желез и ... гормоны являются производными ..., андрогенные гормоны — ...; природные эстрогенные гормоны —

Глава 55. ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

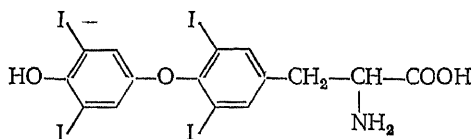
ПРЕПАРАТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

55.1. Щитовидная железа регулирует в организме важнейшие жизненные процессы. Нарушение ее нормальной функции приводит к задержке роста и умственного развития, нарушению обмена веществ и т. д. Давно было замечено, что прием препаратов, полученных из щитовидной железы убойного скота, в известной степени нормализует эти процессы.

Биологической активностью в щитовидной железе обладают производные тиронина:

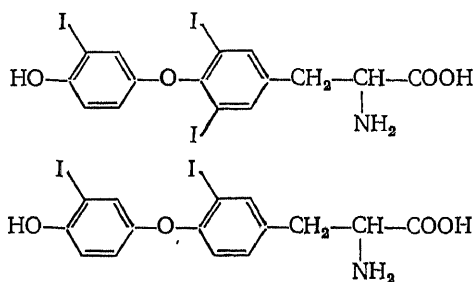


В 1919 г. Кендалл выделил из щитовидных желез скота тетраiod-производное тиронина (его химическая структура была установлена в 1927 г.). Это вещество названо тироксин (3,5,3',5'-тетраiodтиронин):

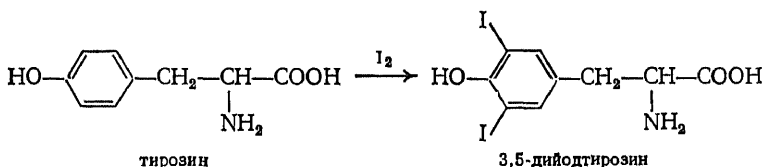


Наличие асимметрического атома углерода обуславливает существование двух оптических изомеров, из которых l-тироксин в 10 раз активнее d-изомера.

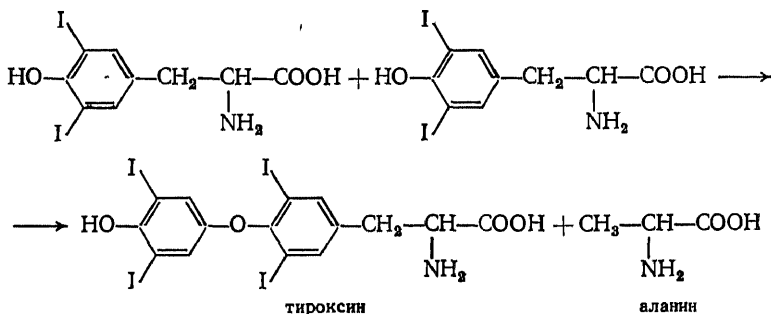
Последующие исследования, проведенные в 1952—1955 гг., показали, что гормональной активностью в щитовидной железе обладает не только тироксин, но и другие йодпроизводные тиронина. Наиболее активными оказались 3,5,3'-триiodтиронин и 3,3'-дийодтиронин:



Биосинтез этих гормонов в организме осуществляется из аминокислоты тирозина и йода (поступающих в организм с водой и пищей). Вначале происходит процесс йодирования тирозина:



Затем две молекулы 3,5-дийодтирозина конденсируются:



По аналогичной схеме осуществляется биосинтез и других гормонов щитовидной железы.

55.2. Фармакопейный препарат тиреоидин (табл. 119) получают путем измельчения обезжиренных и высушенных щитовидных желез убойного скота. Он содержит гормоны, главным образом, l-тироксин и 1—3,5,3'-триiodтиронин.

При испытании подлинности препарата устанавливают наличие белка и органически связанного йода.

Т а б л и ц а 119

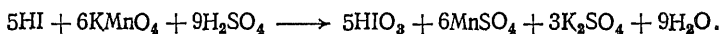
Свойства тиреоидина

Название препарата	Описание	Растворимость
Thyreoidinum — тиреоидин (ГФ X, ст. 682)	Желтовато-серый порошок со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей	Нерастворим в воде, спирте и других растворителях

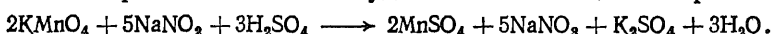
Белок обнаруживают по образованию желтого окрашивания после кипячения препарата в растворе едкого натра. При последующем добавлении разведенной серной кислоты раствор обесцвечивается и выпадает белый коллоидный осадок.

Для обнаружения органически связанного йода препарат предварительно разрушают путем прокаливания со смесью нитрата калия и карбоната натрия. Образовавшиеся йодиды извлекают водой и обнаруживают реакцией окисления (хлорной водой или раствором хлорамина) в кислой среде (с. 21). Выделившийся йод извлекают хлороформом, слой которого окрашивается в красно-фиолетовый цвет.

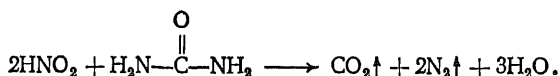
Количественную оценку тиреоидина производят по содержанию органически связанного йода. Методика основана на разрушении препарата и окислении йода пергидролем и концентрированной серной кислотой. Происходит образование йодидов и частичное их окисление до йодатов. Далее поступают подобно тому, как при анализе сергозина (с. 96). Йодиды окисляют до йодатов 5% раствором перманганата калия:



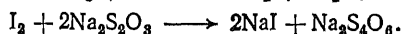
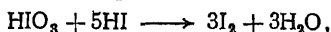
Избыток перманганата калия удаляют с помощью нитрита натрия:



Возможный избыток нитритов разрушают с помощью мочевины:



После удаления окислителей в растворе остается только йодноватая кислота в количестве эквивалентном содержанию йода в навеске тиреоидина. Йодноватую кислоту определяют йодометрическим методом:



Препарат должен содержать 0,17—0,23% органически связанного йода.

Хранят тиреоидин по списку Б в хорошо укуренных банках темного стекла, в сухом, прохладном месте, чтобы не допустить разложения с образованием йодидов.

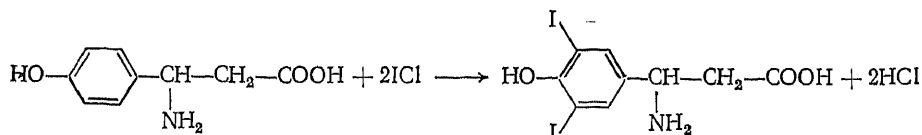
Применяют тиреоидин при гипофункции щитовидной железы, которая приводит к таким заболеваниям как микседема, гипотиреоз, кретинизм, ожирение, спорадический или эндемический зоб и т. д. Дозы для взрослых составляют 0,1—0,2 г 2—3 раза в день. Большие дозы тиреоидина вызывают распад белка и понижают функцию щитовидной железы. Высшие дозы 0,3—1,0 г.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

55.3. Из синтетических аналогов гормонов щитовидной железы в ГФ X включены препараты дийодтирозин и бетазин. По химической структуре эти препараты очень сходны между собой. По фармакологическому действию они являются антагонистами тироксина.

Дийодтирозин является промежуточным продуктом биосинтеза тироксина в щитовидной железе (с. 425); по этой же схеме осуществляют его синтез.

Бетазин получают по аналогичной схеме из неприродной β-аминокислоты — β-тирозина. Синтез разработан В.М. Родионовым, Н.Н. Суворовым с сотрудниками. Йодирование осуществляют хлоридом йода:

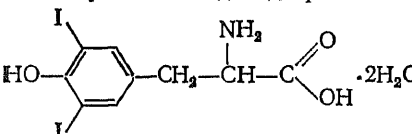
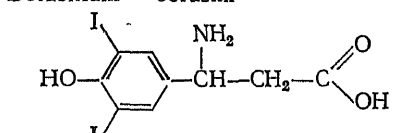


Дийодтирозин и бетазин характеризуются сходством не только химической структуры, но и физических свойств, способов испытаний и применения.

Они представляют собой кристаллические вещества, имеющие сероватый или кремовый оттенок, трудно растворимые или практически нерастворимые в воде и в органических растворителях. Ввиду наличия в молекуле карбоксильной группы и фенольного гидроксила препараты легко растворимы в растворах щелочей (табл. 120).

Таблица 120

Свойства синтетических аналогов гормонов щитовидной железы

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Diiodthyrosinum — дийодтирозин</p>  <p>L-α-Амино-β-(3,5-дийод-4-оксифенил)-пропионовая кислота (ГФ X, ст. 223)</p>	<p>Белый или белый со слабым сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса. Температура плавления 196—202 °С (с разложением)</p>	<p>Трудно растворим в воде и спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе, легко растворим в разведенных щелочах и кислотах</p>
<p>Betasinum — бетазин</p>  <p>β-Амино-β — (3,5-дийод-4-оксифенил)-пропионовая кислота (ГФ X, ст. 99)</p>	<p>Белый или кремовый кристаллический порошок. Температура разложения 178—182 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде и органических растворителях, легко растворим в растворах щелочей</p>

55.4. Подлинность препаратов устанавливают, подтверждая наличие органически связанного йода. Последний выделяется в виде фиолетовых паров свободного йода при нагревании кристаллов препарата либо смеси препарата с концентрированной серной кислотой.

Наличие тирозина в молекуле дийодтирозина подтверждают с помощью нингидриновой реакции (с. 121). Эта цветная реакция является общей для природных α-аминокислот (темно-фиолетовое окрашивание). Раствор дийодтирозина в разведенной серной кислоте приобретает оранжевое окрашивание после добавления концентрированной азотной кислоты.

Органическая часть молекулы бетазина может быть идентифицирована по образованию белого осадка свинцовой соли, которую осаждают из нейтрализованного раствора препарата с помощью ацетата свинца.

Глава 56. ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

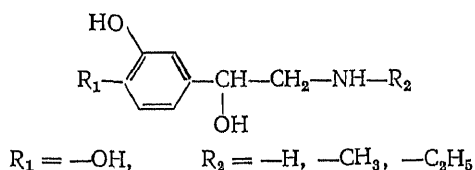
56.1. Надпочечники — парные железы, состоящие из двух слоев: коркового и мозгового. Мозговой слой вырабатывает гормон адреналин, а корковый — около 40 различных гормонов, известных под названием кортикостероиды. Химическая структура и действие на организм адреналина и кортикостероидов различно.

Сырьем для получения адреналина и кортикостероидов служат надпочечники скота. Гормоны экстрагируют 80% этиловым спиртом. Белки денатурируются, а из экстракта отгоняют спирт. Оставшийся водный раствор обезжиривают с помощью петролейного эфира, затем подкисляют и добавляют дихлорэтан. Последний извлекает кортикостероиды, а в подкисленном растворе остается адреналина гидрохлорид. Остатки сопутствующих веществ из раствора удаляют, действуя раствором ацетата свинца.

Сумму кортикостероидов очищают от сопутствующих веществ с помощью метилового спирта и петролейного эфира, а затем разделяют на индивидуальные гормоны. Очистку адреналина от примесей производят путем последовательного перевода его в адреналина основание (с помощью раствора аммиака) и в адреналина тартрат (действием виннокислотной кислоты).

Способ получения гормонов из надпочечников скота мало экономичен, в виду низкого выхода. Из 45 кг надпочечников получают около 2,5 г гормонов. Однако сырье для его получения имеется в большом количестве и является отходом мясной промышленности.

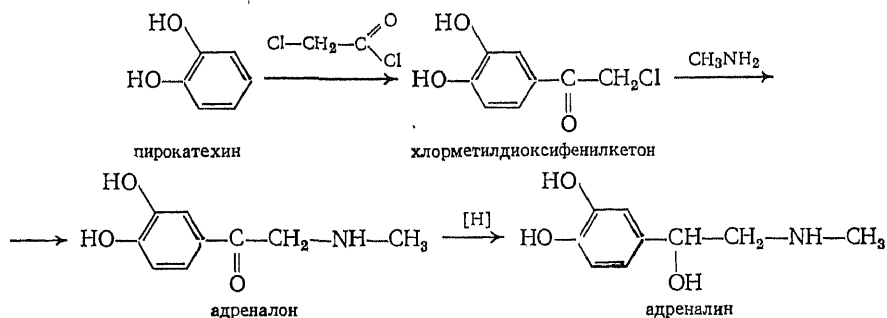
Адреналин был впервые выделен русским ученым проф. Н. О. Цибульским в конце XIX века, в 1903 г. установлена его химическая структура, которая была подтверждена синтезом. В последующие годы был выделен сопутствующий адреналину гормон норадреналин и осуществлен синтез аналогов адреналина по химическому строению и физиологическому действию. Общая формула этих соединений:



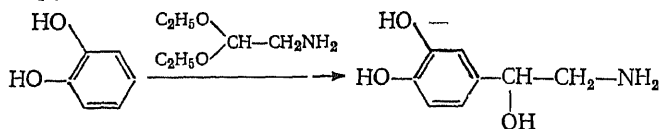
56.2. В ГФ X включены препараты: адреналина гидротартрат, норадреналина гидротартрат и их синтетический аналог мезатон.

Исходным продуктом синтеза адреналина и норадреналина является пирокатехин.

Схема синтеза адреналина:



Отличие синтеза норадреналина заключается в том, что пирокатехин конденсируют с аминоацеталем:



Наличие асимметрических углеродных атомов в молекулах адреналина и норадреналина обуславливает существование оптических изомеров. Полученные в результате синтеза рацематы разделяют с помощью виннокаменной кислоты. Применяют гидротартраты левовращающих оптических изомеров адреналина и норадреналина. Они в 12 раз более активны по сравнению с правовращающими антиподами.

Наличие первичной (норадреналин) или вторичной (адреналин, мезатон) аминогрупп в молекулах препаратов придает им основные свойства и обуславливает способность образовывать соли, в виде которых они применяются в медицинской практике (табл. 121).

56.3. Препараты представляют собой белые кристаллические вещества. Они могут иметь сероватый или желтоватый оттенок. Адреналина гидротартрат и мезатон имеют близкие температуры плавления.

ГФ X предусматривает контроль содержания оптических изомеров в препаратах. Это испытание выполняют для 2% водного раствора норадреналина гидротартрата (табл. 121).

Адреналина гидротартрат необходимо предварительно превратить в основание, а затем в гидрохлорид, удельное вращение раствора которого должно быть от -48 до -54° .

Препараты легко растворимы в воде и практически нерастворимы в эфире, так как представляют собой соли виннокаменной или хлорпироводородной кислот. В спирте адреналина и норадреналина гидротартраты мало растворимы, а мезатон легко растворим. Являясь двухатомными или одноатомными фенолами, препараты растворимы в растворах щелочей с образованием фенолятов (см. табл. 121).

Подобно другим фенолам препараты обладают способностью окисляться. Особенно легко окисляются адреналин и норадреналин. Под действием кислорода воздуха и света они образуют окрашенные продукты окисления.

56.4. Известны многочисленные цветные реакции на адреналин и его аналоги, основанные на окислении препаратов. ГФ X рекомендует общую на эти три препарата цветную реакцию с раствором хлорида окисного железа. Адреналин и норадреналин образуют с этим реактивом изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнево-красное, а затем в оранжево-красное. Раствор мезатона окрашивается в фиолетовый цвет после добавления раствора хлорида окисного железа.

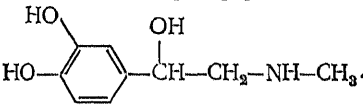
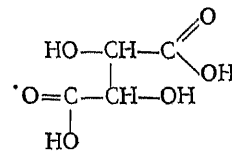
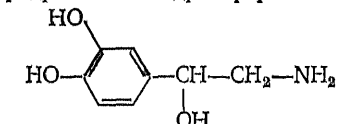
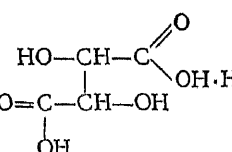
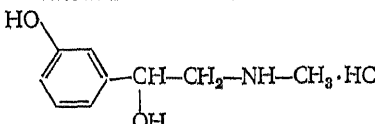
Отличать препараты адреналина и норадреналина ГФ X рекомендует по реакции окисления 0,1 н. раствором йода при pH 3,56 (гидротартратный буферный раствор). После удаления избытка йода раствором тиосульфата натрия в случае адреналина сохраняется темно-красная окраска продукта окисления, а в случае норадреналина раствор должен быть бесцветным или слабо розовым. Если эту реакцию выполнять при pH 6,5, то указанных изменений не происходит, окраска сохраняется у обоих препаратов.

Идентифицируют препараты адреналина и норадреналина по ГФ X также по УФ-спектрам поглощения при длине волны 279 нм, устанавливая величину удельного показателя поглощения.

Для мезатона ГФ X рекомендует способ отличия от близкого по химической структуре эфедрина (с. 409). Он основан на образовании

Таблица 121

Свойства препаратов гормонов мозгового слоя надпочечных желез и их синтетических аналогов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Adrenalini hydrotartaras — адреналина гидротартрат</p>  	<p>Белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Температура плавления 147—152 °С (с разл.)</p>	<p>Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>1-1-(3',4'-Диоксифенил)-2-метиламиноэтанол гидротартрат (ГФ X, ст. 25)</p> <p>Noradrenalini hydrotartaras — норадреналина гидротартрат</p>  	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Температура плавления 100—106 °С. Удельное вращение от —10 до —12° в пересчете на сухое вещество (2% водный раствор)</p>	<p>Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе</p>
<p>1-1-(3',4'-Диоксифенил)-2-ампноэтанол гидротартрат (ГФ X, ст. 456)</p> <p>Mesatonum — мезатон</p>  <p>1-(<i>m</i>-Оксифенил)-2-метиламиноэтанол гидрохлорид (ГФ X, ст. 394)</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 141—145 °С</p>	<p>Легко растворим в воде, спирте и разведенных растворах щелочей и кислот, практически нерастворим в эфире</p>

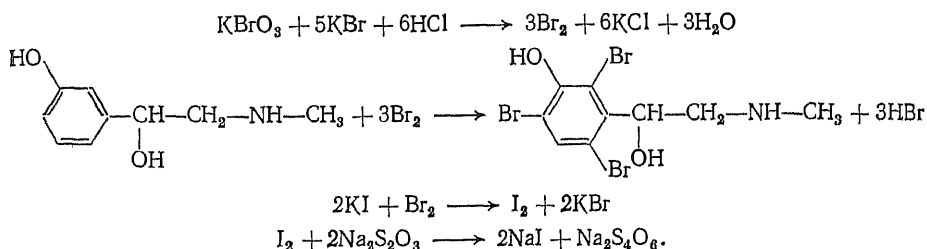
комплексного соединения с ионом меди. Результаты реакции в водном растворе у обоих препаратов идентичны. Однако в случае мезатона эфир не извлекает окрашенный комплекс (отличие от эфедрина).

Препараты адреналина и норадреналина подвергают испытанию на тартраты (с. 20). Мезатон в отличие от них дает характерную реакцию на ион хлора (с. 18). Для идентификации препаратов могут быть использованы некоторые общеалкалоидные реактивы.

56.5. Основным испытанием на доброкачественность является обнаружение допустимых пределов примесей промежуточных продуктов синтеза. В адреналине обнаруживают адреналон, а в норадреналине — норадреналон, используя различие в УФ-спектрах поглощения этих веществ.

Количественное определение адреналина и норадреналина гидротартратов по ГФ X выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруя 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор метиловый фиолетовый).

Мезатон по ГФ X определяют броматометрическим методом. Способ основан на образовании триброммезатона. Избыток титровального раствора бромата калия определяют йодометрически.



Содержание адреналина устанавливают в необходимых случаях биологическим методом, основанным на способности вызывать повышение артериального давления у кроликов. Ввиду трудоемкости и малой точности этот способ используют очень ограниченно.

Известны многочисленные фотоколориметрические способы определения адреналина и норадреналина, основанные на цветных реакциях окисления. Так, например, ГФ X рекомендует определять эти препараты в инъекционных растворах фотоколориметрическим или спектрофотометрическим методом на основе цветной реакции с железо-цитратным реактивом.

56 б Хранят препараты по списку Б в хорошо укуренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте. Поскольку адреналин и норадреналин легко окисляются под действием кислорода воздуха их следует хранить в герметически укуренной таре или в запаянных ампулах. На воздухе они быстро розовеют или буреют. Особенно легко и быстро происходит разложение растворов этих препаратов. Поэтому для стабилизации к инъекционным растворам адреналина и норадреналина добавляют 0,1% натрия метабисульфита, обладающего восстановительными свойствами. Стабилизаторы резко замедляют процесс окисления препаратов в растворах, что позволяет хранить их в течение года (в запаянных ампулах). Стерилизовать растворы нельзя.

Применяют адреналина гидротартрат, норадреналина гидротартрат и мезатон в качестве симпатомиметических (сосудосуживающих) средств. Они вызывают расширение венечных сосудов сердца и легких с одновременным сильным сужением сосудов органов брюшной полости. Адреналин обладает также бронхорасширяющим действием. Адреналин и мезатон расширяют зрачок.

Назначают препараты при коллапсе, остром снижении артериального давления в результате травм, отравлений, при хирургических вмешательствах, для уменьшения кровотечений и кровопотерь. Адреналина гидротартрат вводят подкожно в виде 0,18% раствора по 0,1—0,5 мл. Высшая доза этого раствора (под кожу): разовая 1 мл, суточная 5 мл. Норадреналина гидротартрат вводят внутривенно в виде 0,2% раствора, обычно капельным методом в 5% растворе глюкозы.

Более устойчивый к действию окислителей мезатон можно применять внутрь (по 0,01—0,025 г), подкожно и внутривенно (по 0,3—1 мл 1% раствора), т. е. терапевтические дозы его в 10 раз выше, чем адреналина гидротартрата. Высшие дозы: внутрь — разовая 0,03 г, суточная 0,15 г, высшая разовая и суточная доза под кожу и внутримышечно 0,01 г.

В глазной и оториноларингологической практике применяют 0,1% растворы адреналина и 0,5—1% раствор мезатона.

К числу адреномиметических средств относятся также препараты фетапол, изадрин, эфедрин.

Текст-задание

- 56.1. Надпочечники — это ... железы, состоящие из ... слоев, которые вырабатывают ... и ... Сырьем для извлечения гормонов являются ... Способ получения основан на ... Очистку кортикостероидов производят путем ..., адреналин очищают ... Этот способ получения мало экономичен, так как ... Адреналин впервые выделен ... в ... установлена его ... В последующие годы выделен ... и осуществлен синтез ... Общая формула этих веществ: ...
- 56.2. В ГФ X включены препараты ... Адреналин синтезируют из ... по схеме: ..., а норадреналин путем: ... Препараты существуют в виде ... изомеров, которые разделяют с помощью ... Применяют ... изомеры, которые в ... раз активнее, чем ... Наличие в молекулах ... или ... групп обуславливает ... свойства и способность образовывать ...
- 56.3. Препараты адреналина ... (...), норадреналина ... (...) и мезатон (...) имеют формулы: ..., рациональные названия ... Они представляют собой ... Контроль содержания ... изомеров выполняют с ... раствором норадреналина ..., а адреналина гидротартрат превращают в ... Препараты ... растворимы в ... и нерастворимы в ..., так как представляют ... В спирте адреналин и норадреналин ..., а мезатон ... Являясь ... фенолами, препараты растворимы в ... с образованием ... Подобно ... препараты способны ... окисляться, особенно ..., которые образуют ... под действием ...
- 56.4. Подлинность препаратов по ГФ X устанавливают ... общей реакцией ... с помощью ... Адреналин и норадреналин образуют ..., а мезатон ... Отличать норадреналин от адреналина ГФ X рекомендует путем ... Идентифицируют адреналин и норадреналин также по ... спектрам, устанавливая ... Мезатон отличается от ... реакцией с ..., в результате которой ... Препараты ... испытывают на ... ион, а мезатон на ... ион, с помощью реакций: ...
- 56.5. Доброкачественность устанавливают по ... В препарате адреналина ... обнаруживают ..., а в норадреналине ..., используя ... Количественно адреналин и норадреналин по ГФ X определяют методом ..., а мезатон ... методом. Определение мезатона основано на ... с помощью реакций: ... Содержание адреналина устанавливают также ... методом, основанном на ... Однако этот способ ... Известны оптические способы, основанные на ... ГФ X рекомендует определять адреналин и норадреналин в ... растворах ... или ... методами, основанными на ...
- 56.6. Хранят препараты по списку ... в ... банках, в ... месте. Адреналин и норадреналин ввиду ... хранят в ... или ..., так как на воздухе они ..., особенно в ... Стабилизируют растворы ..., обладающим ... свойствами. Стабилизаторы замедляют ..., что позволяет ... Применяют препараты в качестве ... средств, вызывающих ... Адреналин обладает также ... действием. Адреналин и мезатон расширяют ... Назначают препараты при ... Адреналина гидротартрат вводят в виде ... по ...; его высшие дозы ... Норадреналина гидротартрат вводят в виде ... Мезатон назначают внутрь по ..., под кожу и в вежу по ..., т. е. его дозы ... Высшие дозы мезатона ... В глазной и ... практике применяют ... К адреномиметическим средствам относят также ...

Глава 57. ГОРМОНЫ КОРКОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

ПРЕПАРАТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

57.1. Гормоны коркового слоя надпочечных желез являются производными стероидного цикла прегнана.

Гормоны коры надпочечников по химической структуре представляют собой производные одного из них — кортикостерона. Название его обусловило общее наименование всей этой группы гормонов — кортикостероиды.

В глазной и оториноларингологической практике применяют 0,1% растворы адреналина и 0,5—1% раствор мезатона.

К числу адреномиметических средств относятся также препараты фетапол, изадрин, эфедрин.

Текст-задание

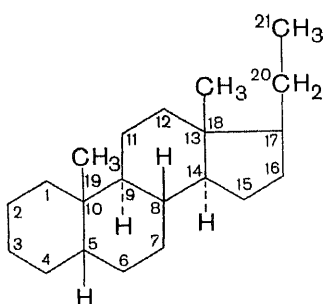
- 56.1. Надпочечники — это ... железы, состоящие из ... слоев, которые вырабатывают ... и ... Сырьем для извлечения гормонов являются ... Способ получения основан на ... Очистку кортикостероидов производят путем ..., адреналин очищают ... Этот способ получения мало экономичен, так как ... Адреналин впервые выделен ... в ... установлена его ... В последующие годы выделен ... и осуществлен синтез ... Общая формула этих веществ: ...
- 56.2. В ГФ X включены препараты ... Адреналин синтезируют из ... по схеме: ..., а норадреналин путем: ... Препараты существуют в виде ... изомеров, которые разделяют с помощью ... Применяют ... изомеры, которые в ... раз активнее, чем ... Наличие в молекулах ... или ... групп обуславливает ... свойства и способность образовывать ...
- 56.3. Препараты адреналина ... (...), норадреналина ... (...) и мезатон (...) имеют формулы: ..., рациональные названия ... Они представляют собой ... Контроль содержания ... изомеров выполняют с ... раствором норадреналина ..., а адреналина гидротартрат превращают в ... Препараты ... растворимы в ... и нерастворимы в ..., так как представляют ... В спирте адреналин и норадреналин ..., а мезатон ... Являясь ... фенолами, препараты растворимы в ... с образованием ... Подобно ... препараты способны ... окисляться, особенно ..., которые образуют ... под действием ...
- 56.4. Подлинность препаратов по ГФ X устанавливают ... общей реакцией ... с помощью ... Адреналин и норадреналин образуют ..., а мезатон ... Отличать норадреналин от адреналина ГФ X рекомендует путем ... Идентифицируют адреналин и норадреналин также по ... спектрам, устанавливая ... Мезатон отличается от ... реакцией с ..., в результате которой ... Препараты ... испытывают на ... ион, а мезатон на ... ион, с помощью реакций: ...
- 56.5. Доброкачественность устанавливают по ... В препарате адреналина ... обнаруживают ..., а в норадреналине ..., используя ... Количественно адреналин и норадреналин по ГФ X определяют методом ..., а мезатон ... методом. Определение мезатона основано на ... с помощью реакций: ... Содержание адреналина устанавливают также ... методом, основанном на ... Однако этот способ ... Известны оптические способы, основанные на ... ГФ X рекомендует определять адреналин и норадреналин в ... растворах ... или ... методами, основанными на ...
- 56.6. Хранят препараты по списку ... в ... банках, в ... месте. Адреналин и норадреналин ввиду ... хранят в ... или ..., так как на воздухе они ..., особенно в ... Стабилизируют растворы ..., обладающим ... свойствами. Стабилизаторы замедляют ..., что позволяет ... Применяют препараты в качестве ... средств, вызывающих ... Адреналин обладает также ... действием. Адреналин и мезатон расширяют ... Назначают препараты при ... Адреналина гидротартрат вводят в виде ... по ...; его высшие дозы ... Норадреналина гидротартрат вводят в виде ... Мезатон назначают внутрь по ..., под кожу и в вену по ..., т. е. его дозы ... Высшие дозы мезатона ... В глазной и ... практике применяют ... К адреномиметическим средствам относят также ...

Глава 57. ГОРМОНЫ КОРКОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

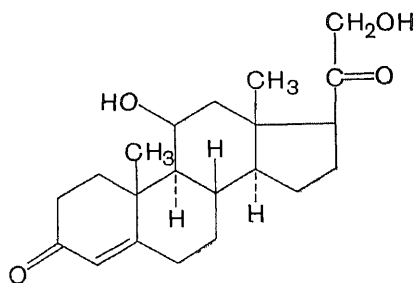
ПРЕПАРАТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

57.1. Гормоны коркового слоя надпочечных желез являются производными стероидного цикла прегнана.

Гормоны коры надпочечников по химической структуре представляют собой производные одного из них — кортикостерона. Название его обусловило общее наименование всей этой группы гормонов — кортикостероиды.



прегнен



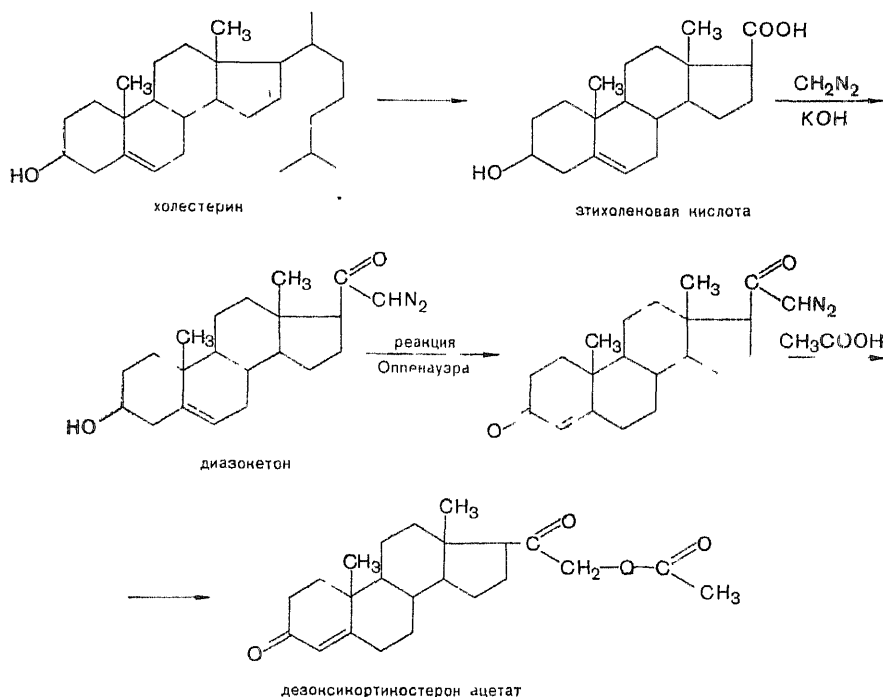
кортикостерон
(прегнен-4-Диол-11,21, дион-3,20)

По действию на организм кортикостероиды условно делят на две группы: минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды. Как свидетельствуют названия этих групп гормонов, первая из них активно регулирует минеральный обмен и слабо влияет на углеводный и белковый обмен. Вторая группа, наоборот, активно регулирует углеводный и белковый обмен и слабо влияет на минеральный.

Из препаратов минералокортикостероидов наиболее широко применяют дезоксикортикостерона ацетат, а из препаратов глюкокортикостероидов — кортизона ацетат, гидрокортизон и их полусинтетические аналоги: преднизон, преднизолон, а также галогенопроизводные преднизолона.

57.2. Источниками получения кортикостероидов служат либо надпочечные железы убойного скота (с. 429), либо природные вещества стероидной структуры. Из последних кортикостероиды получают путем полусинтеза.

Дезоксикортикостерон содержится в коре надпочечных желез крупного рогатого скота в очень малых количествах (24—25 мкг). Синтезировать его можно из стероидных соединений, например холестерина, который считают предшественником кортикостероидов в организме. Общая схема синтеза дезоксикортикостерона ацетата:

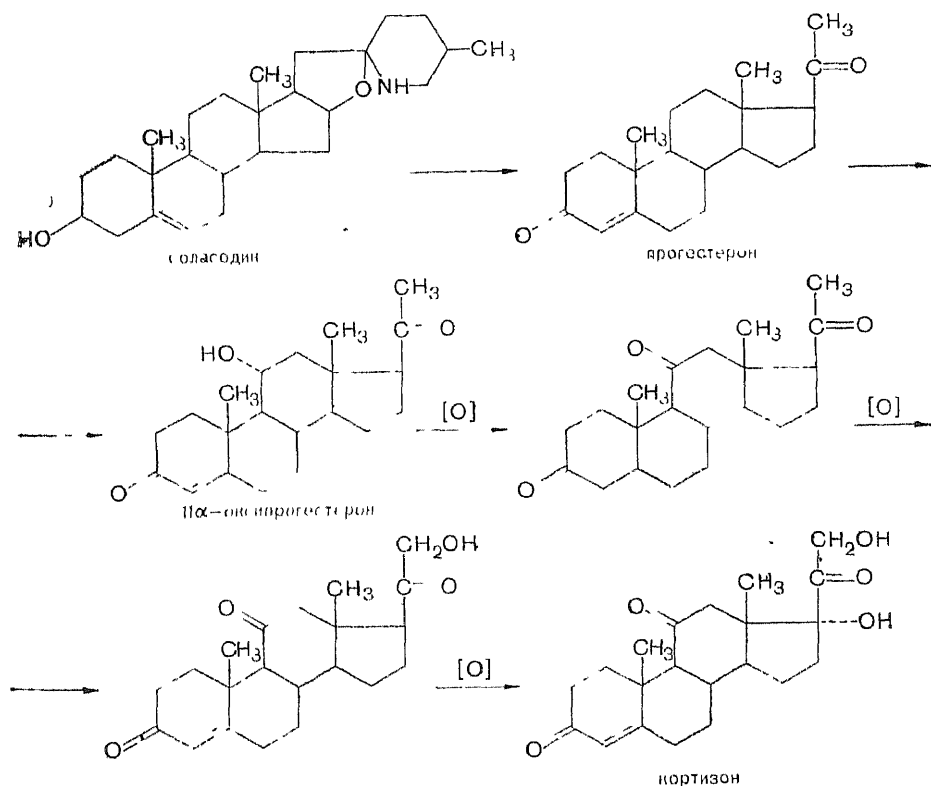


Кортизон был выделен в 1936 г. из коры надпочечников одновременно Кендаллом и Винтерштейнером в США и Рэйхштейном в Швейцарии. Трудность его синтеза заключается в том, что в природе отсутствуют доступные стероидные соединения, содержащие кетогруппу в положении 11. Ввести такую группу можно путем биохимического окисления (с помощью грибов, дрожжей, актиномицетов и различных бактерий). Но окисление позволяет вводить гидроксил не только в положения 9, 11, 14, 15, 16, 17, 21, но и в α - и β -конфигурации.

Полный синтез кортизона был осуществлен в 1951—1952 гг. Вудвордом (США). Он включает около 30 стадий и ввиду сложности представляет только теоретический интерес.

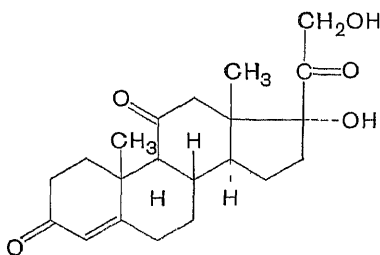
В 1956 г. проф. Н. Н. Суворовым (ВНИХФИ) с сотрудниками была показана возможность использования соласодина-аглокона глюкоалкалоида из паслена птичьего (*Solanum aviculare*) в качестве исходного продукта промышленного получения кортизона. Схема его состоит из четырех этапов: выделения соласодина из растительного сырья, получения прогестерона из соласодина, биохимического окисления прогестерона до 11 α -оксипрогестерона, последовательного биохимического окисления 11 α -оксипрогестерона до образования кортизона.

Схема синтеза кортизона из соласодина:

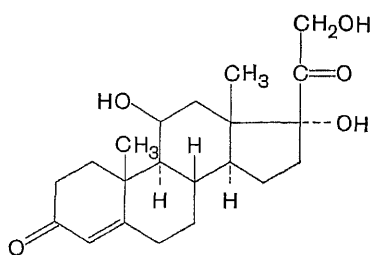


Синтез кортизона из соласодина состоит из 18 стадий с суммарным выходом 3—3,3% от теоретического.

Гидрокортизон отличается от кортизона только тем, что в положении 11 содержит оксигруппу, т. е. представляет собой 11-гидрокортизон или 17-оксикортикостерон:



кортизон



гидрокортизон

57.3. Из препаратов кортикостероидов в ГФ X включены дезокси-кортикостерон ацетат, кортизон ацетат, преднизон и преднизолон (табл. 122).

Преднизон отличается от кортизона, а преднизолон от гидрокортизона только наличием двойных связей в положении 1—2.

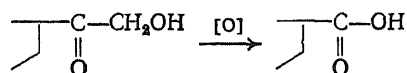
Физические и химические свойства фармакопейных препаратов кортикостероидов и их полусинтетических аналогов сходны между собой. Это обусловлено общностью химической структуры. Являясь производными прегнана, они имеют кетонную группу в положении 3, одну или две двойные связи в цикле А (в положении 4—5 и 1—2), гидроксильную или кетонную группу в положении 11. В положении 17 все кортикостероиды содержат лабильную диоксиацетоновую α-кетольную группу, отличающуюся высокой реакционной способностью. Эта группировка обуславливает восстановительные свойства кортикостероидов. Спиртовая группа в положении 21 позволяет получать сложные эфиры кортикостероидов, из которых наиболее широко применяют ацетаты.

57.4. Препараты гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов представляют собой белые кристаллические вещества, имеющие желтоватый или кремовый оттенок, без запаха. Они практически нерастворимы в воде. Растворимость в органических растворителях у них различна и позволяет отличать препараты друг от друга. Характерными физическими константами препаратов являются температура плавления (ее значения у кортизона и его производных очень близки) и удельное вращение (см. табл. 122).

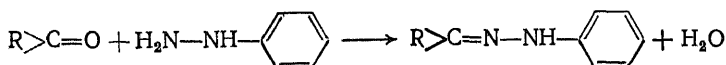
Препараты кортикостероидов и их аналоги являются правовращающими оптическими изомерами

В испытаниях, рекомендуемых ГФ X для оценки качества препаратов кортикостероидов и их аналогов, много общего.

Для испытания подлинности используют реакцию с реактивом Фелинга (реактив представляет собой свежеприготовленную смесь двух растворов: раствора сульфата меди и щелочного раствора сеньетовой соли). При нагревании на водяной бане смеси спиртового раствора препарата и реактива Фелинга выпадает красно-оранжевый осадок. Реакция обусловлена восстановительными свойствами α-кетольной группировки, которая легко окисляется до карбоксильной:

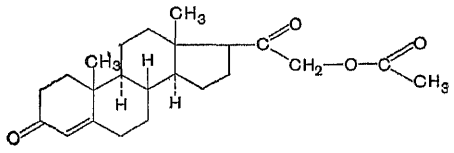
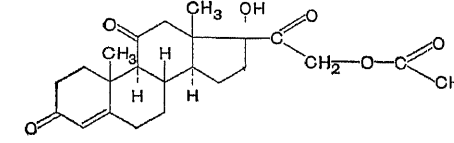
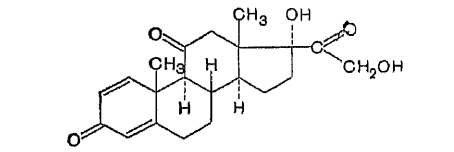
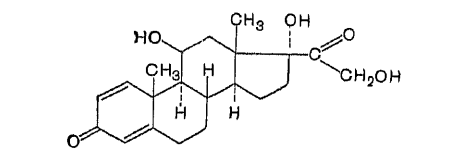


При нагревании на водяной бане смеси спиртовых растворов препаратов с раствором сульфата фенилгидразина появляется желтое окрашивание. Реакция обусловлена образованием фенилгидразона с кетонной группой в положении 3:



Т а б л и ц а 122

Свойства препаратов кортикостероидов и их полусинтетических аналогов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Desoxycorticosteroni acetat — дезоксикортикостерона ацетат</p> 	<p>Белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 155—160 °С. Удельное вращение от +176 до +184° (1% раствор в хлороформе)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, растворим в ацетоне</p>
<p>Прегнен-4-ол-21-диона-3,20-ацетат (ГФ X, ст. 203)</p>		
<p>Cortisoni acetat — кортизона ацетат</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 238—243 °С (с разложением). Удельное вращение от +178 до +194° (0,5% раствор в ацетоне)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте, легко растворим в хлороформе, трудно растворим в ацетоне</p>
<p>Прегнен-4-диол-17α, 21-триона-3,11,20-21-ацетат (ГФ X, ст. 187)</p>		
<p>Prednisonum — преднизон</p> 	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 223—228 °С (с разложением). Удельное вращение от +168 до +176° (0,5% раствор в диоксане)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в хлороформе, метиловом и этиловом спиртах</p>
<p>Прегнадиен-1,4-диол-17α, 21-триона-3,11,20 (ГФ X, ст. 550)</p>		
<p>Prednisolonum — преднизолон</p> 	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 227—230 °С (с разложением). Удельное вращение от +96 до +104° (1% раствор в диоксане)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в метиловом и этиловом спиртах, трудно растворим в ацетоне и диоксане, мало растворим в хлороформе</p>
<p>Прегнадиен-1,4-триол-11β, 17α,21-дион—3,20 (ГФ X, ст. 548)</p>		

Для отличия препаратов друг от друга ГФ X рекомендует реакцию с концентрированной серной кислотой. В результате этой реакции дезоксикортикостерон ацетат образует вишневое окрашивание с зелено-коричневой флюоресценцией, кортизона ацетат — желтое окрашивание, преднизон — зеленовато-желтое, а преднизолон — красное.

Для идентификации препаратов, представляющих собой сложные эфиры, использована реакция получения гидроксамовой кислоты, которая затем с солями трехвалентного железа образует соединения, окрашенные в красно-коричневый (дезоксикортикостерон ацетат) или темно-вишневый (кортизон ацетат) цвет.

Эта реакция является общей для сложных эфиров и основана на образовании внутрикомплексного окрашенного соединения.

57.5. Для качественного и количественного испытания препаратов кортикостероидов и их аналогов используют спектрофотометрию в УФ-области.

Важной качественной характеристикой препарата является величина удельного показателя поглощения. ГФ X приводит пределы значений этой величины для 0,001% спиртовых растворов дезоксикортикостерона ацетата и преднизолона.

Спектрофотометрическое определение в УФ-области использовано для количественной оценки кортизона ацетата и преднизона. Оно основано на сравнительном измерении оптических плотностей 0,001% спиртовых растворов препаратов и стандартных образцов.

57.6. Хранят препараты кортикостероидов по списку Б в хорошо укушенной таре, предохраняя от действия света.

Показания к применению кортикостероидов зависят от характера их действия на организм.

Дезоксикортикостерон ацетат, являясь минералокортикостероидом, способствует задержке в организме ионов натрия и ускорению выделения ионов калия. Это повышает гидрофильность тканей, их тонус, улучшает работоспособность мышц. Поэтому препарат применяют при болезни Аддисона, миастении, астении, общей мышечной слабости и других заболеваниях. Вводят внутримышечно в виде масляных растворов от 0,005 г 3 раза в неделю до 0,01 г ежедневно. Высшая разовая доза (в мышцу) до 0,01 г.

Препараты глюкокортикостероидов (кортизона ацетат) и их синтетические аналоги (преднизон, преднизолон) оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, антиаллергическое и антитоксическое действие. Их применяют для лечения ревматизма, различных форм полиартрита, бронхиальной астмы, кожных и различных аллергических заболеваний.

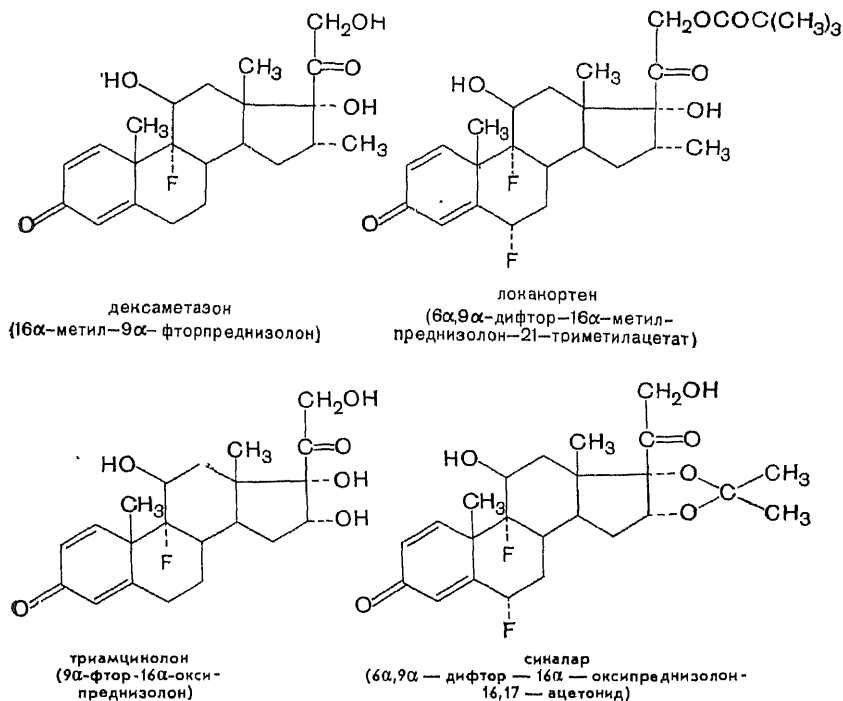
Кортизона ацетат назначают внутрь по 0,1—0,2 г в сутки, затем дозу уменьшают до 0,025 г в сутки. Высшая доза кортизона ацетата: разовая 0,15 г, суточная 0,3 г.

Преднизон и преднизолон по характеру действия аналогичны кортизону, но в 3—5 раз более активны. Поэтому их высшие дозы: разовая 0,015 г, суточная 0,1 г (внутрь). Для местного применения при кожных заболеваниях выпускают 0,5% преднизолоновую мазь.

ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

57.7 В результате исследования влияния галогенов, введенных в молекулу кортикостероидов, на их фармакологическую активность были синтезированы моно- и дифторпроизводные преднизолона. Они содержат один атом фтора в положении 9 (дексаметазон, триамцинолон) или два атома фтора в положениях 6 и 9 (локакортен,

синалар). Кроме того, в положении 16 в молекулах этих препаратов содержится гидроксильная или метильная группа:



Галогенопроизводные преднизолона отличаются более активным противовоспалительным, антиаллергическим действием. Они высокоэффективны при местном применении и в этом случае незначительно влияют на обмен электролитов.

Дексаметазон в 7 раз активнее преднизона и в 35 раз активнее кортизона, оказывает сильное противовоспалительное и антиаллергическое действие. Назначают внутрь до 0,002—0,003 г в сутки. Триамцинолон сходен по действию с дексаметазоном, хорошо переносим. Назначают внутрь до 0,01—0,02 г в сутки.

Синалар и локакортен применяют в виде 0,02—0,025% мазей, кремов, эмульсий наружно. Обладают местным противовоспалительным, антиаллергическим, антиэкссудативным и противозудным действием, не оказывая при этом общего действия.

Текст-задание

- 57.1. Гормоны коркового слоя ... желез являются производными ..., его формула: ... Их также рассматривают как производные ..., что обусловило ... По действию на ... кортикостерониды делят на две группы: ... и Первая из них регулирует ..., а вторая ... Из группы ... применяют препараты ..., а из группы ... препараты ...
- 57.2. Получают кортикостероиды путем .. или полусинтезом из Дезоксикортикостерон синтезируют по схеме: Кортизон выделен ... в ... Трудность его синтеза в том, что ... Введение гидроксила в положение ... можно достигнуть путем ..., которое позволяет ... Полный синтез кортизона произведен ... в ..., но он представляет ... В СССР полусинтез кортизона был осуществлен ... в ... из Схема его состоит из ... этапов, которые заключаются в ... По структуре кортизон и гидрокортизон отличаются только ...
- 57.3. Из препаратов кортикостероидов в ГФ X включены дезоксикортикостерона ... (...), кортизона ... (...), преднизон (...), преднизолон (...). Их формулы: ..., рациональные названия ... Преднизон отличается от ..., а преднизолон от ... только ... Свойства препаратов ... характеризуются ..., что обусловлено ...

- Являясь производными ..., они имеют функциональные группы ... Наличие ... групп в положении 17 обуславливает ..., а ... группы в положении 21— ...
- 57.4. По физическим свойствам препараты представляют ...; в воде они ..., в органических растворителях ..., что позволяет ... Характерными ... константами являются ...
- Препараты ... представляют ... оптические изомеры. При испытании подлинности ... способность препаратов, обусловленную ..., подтверждают реактивом ... Последний состоит из ... и, взаимодействуя с препаратами, образует ... Наличие кетонной группы в положении ... обуславливает реакцию ..., схема которой: ... Отличают препараты с помощью ... реакции с ... кислотой, в результате которой ... Препараты ... и ..., представляющие сложные эфиры, дают реакцию образования ... по общей схеме: ...
- 57.5. Для качественной и ... оценки используют метод ... Качественной характеристикой является величина ..., которую ГФ X приводит для ... Количественное определение ... и ... ГФ X рекомендует выполнять путем ...
- 57.6. Хранят препараты кортикостероидов по списку ... в ... таре, предохраняя от ... Показания для применения зависят от ... Дезоксикортикостерон ацетат, являясь ..., способствует ..., поэтому его применяют для ... Вводят ... в виде ... по ...; высшие дозы ... Препараты глюкокортикостероидов ... и их ... аналоги ... оказывают ... действие. Их применяют для лечения ... Кортизона ацетат назначают ... по ... , высшая доза ... Преднизон и преднизолон в ... раз активнее, поэтому их высшие дозы ... Местно применяют ...
- 57.7. Галогенопроизводные ... гормонов были получены в результате ... Наиболее активными оказались ... и ... производные ... Помимо фтора, они содержат в молекулах ... или ... группы. Названия этих препаратов ..., их формулы: ... Они отличаются более ... действием, чем ... При местном применении они ... и не влияют на ... Дексаметазон активнее ..., его применяют как ... по ... Триамцинолон сходен с ..., его назначают по ... Сигалар и локакортен применяют в виде ..., как средства, обладающие ... действием.

Глава 58. ГЕСТАГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

58.1. Гестагенные (лутеоидные) гормоны продуцируются в желтом теле. Последнее развивается в случае беременности из фолликулы. Гормоны желтого тела регулируют нормальное течение беременности. Их действие было впервые доказано Корнером и Алленом в 1932 г.

Естественным гормоном желтого тела является прогестерон. Прогестерон и его полусинтетические аналоги подобно кортикостероидам являются производными прегнина.

В ГФ X включены препараты естественного гормона прогестерона и его полусинтетического аналога прегнина.

Прогестерон может быть получен из желтого тела свиней и полусинтетическим способом из соласодина, как промежуточный продукт синтеза кортизона (с. 435).

58.2. По физическим свойствам прогестерон и прегнин белые кристаллические вещества (у прегнина ГФ X допускает желтоватый оттенок). Препараты отличаются по величинам температур плавления и удельного вращения (табл. 123).

В воде препараты практически нерастворимы, в спирте и эфире прогестерон растворим, а прегнин очень мало растворим. Значительно различаются препараты растворимостью в хлороформе (см. табл. 123).

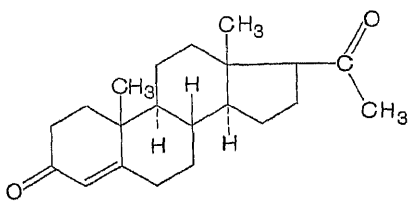
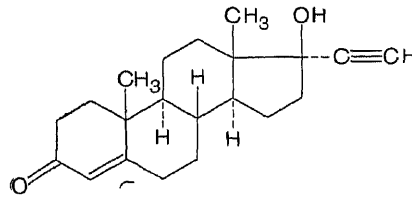
Для испытания подлинности и отличия прогестерона от прегнина ГФ X рекомендует цветную реакцию с концентрированной серной кислотой. Образуется окрашенные в желтый (прогестерон) или малиновый (прегнин) цвет флюоресцирующие растворы. Хлороформное извлечение в случае прегнина имеет оранжевую окраску, а в случае прогестерона оно бесцветное.

Спиртовой раствор прогестерона образует с *m*-динитробензолом в щелочной среде окрашенное в красный цвет соединение.

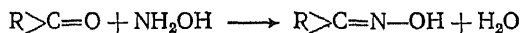
58.3. Для идентификации и количественного определения прогестерона и прегнина могут быть использованы общие реакции, основанные

Т а б л и ц а 123

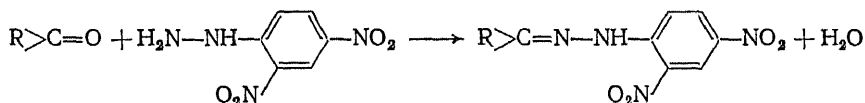
Свойства препаратов гестагенных гормонов и их полусинтетических аналогов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Progesteronum — прогестерон</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 127—131 °С. Удельное вращение от +190 до +200° (0,5% раствор в спирте)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и эфире, очень легко растворим в хлороформе, трудно растворим в растительных маслах</p>
<p>Прегнен-4-дион-3,20 (ГФ X, ст. 552)</p> <p>Praegninum — прегнин</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 270—276 °С. Удельное вращение от +28 до +32° (0,5% раствор в смеси равных объемов спирта и хлороформа)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте и эфире, мало растворим в хлороформе</p>
<p>Прегнен-4-ин-20-ол-17β-он-3, или 17α-этинилтестостерон (ГФ X, ст. 546)</p>		

на образовании 2,4-динитрофенилгидразонов (подобно препаратам кортикостероидов — с. 436) и кетоксимов за счет наличия кетогруппы в положении 3 стероидного цикла. Реакцию образования оксима ГФ X рекомендует для испытания подлинности прегнина (температура плавления оксима 226—232 °С).



Реакция образования 2,4-динитрофенилгидразона использована ГФ X для количественного определения прогестерона (весовым методом) и для испытания подлинности этого препарата (по температуре разложения 2,4-динитрофенилгидразона):



Для оценки качества прогестерона и прегнина ГФ X рекомендует УФ-спектрофотометрию, основанную на измерении светопоглощения препаратов в области 241 нм (максимум светопоглощения). Этот метод использован для идентификации прогестерона (по величине удельного показателя поглощения) и для количественного спектрофотометрического определения прегнина.

58.4. Хранят препараты по списку Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Применяют прогестерон и прегнин в качестве гестагенных препаратов при нарушениях функции яичников, связанных с недостаточностью желтого тела.

Назначают прогестерон в виде 1 или 2,5% раствора в масле для инъекций. Высшая разовая и суточная доза (внутримышечно) 0,025 г.

Прегнин в 5—6 раз менее активен, чем прогестерон, но в отличие от него сохраняет активность при пероральном введении, особенно при подъязычном применении. Назначают его в виде таблеток по 0,01—0,02 г 2—3 раза в день. Высшие дозы (внутри): разовая 0,02 г, суточная 0,06 г.

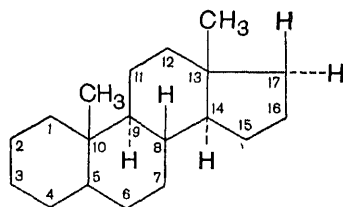
Текст-задание

- 58.1. Гестагенные или ... гормоны продуцируются в ..., которое развивается из К этим гормонам относят ..., являющийся производным В ГФ X включены препараты Прогестерон получают из ... или полусинтезом из
- 58.2. Прогестерон (...) и прегнин (...) имеют формулы: ..., их рациональные названия По физическим свойствам они представляют ..., различаются по В воде препараты ..., в спирте и эфире ..., в хлороформе Для ... и отличия ... ГФ X рекомендует реакцию с ... кислотой, в результате которой Раствор прогестерона в ... образует с ... в ... среде ... окрашивание.
- 58.3. Для идентификации и ... прогестерона и прегнина можно использовать ... реакции образования ... (подобно ...) и Реакции обусловлены Оксим получают по схеме: ГФ X рекомендует эту реакцию для Схема образования 2,4-динитрофенилгидразона: Эта реакция использована ГФ X для УФ-спектрофотометрию ГФ X рекомендует для ... прогестерона и прегнина по ... и для ... прегнина.
- 58.4. Хранят препараты по описку ... в таре, предохраняющей от Применяют прогестерон и прегнин в качестве ... препаратов при Назначают прогестерон в виде ..., растворов в ..., высшая доза Прегнин в ... раз менее активен, чем ..., но сохраняет ... при ... введении, особенно при Назначают прегнин в виде ... по Высшие дозы

Глава 59. АНДРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

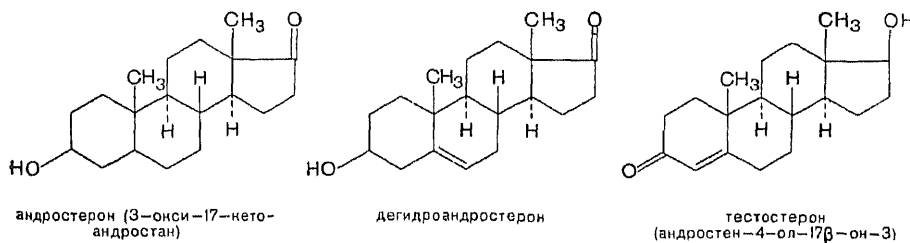
59.1. Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами (тестикулами) в период половой зрелости. Предпосылкой для применения в медицинской практике андрогенных гормонов явилась способность восстанавливать вторичные половые признаки у кастрированных самцов.

В химическом отношении эти вещества являются производными андростана:



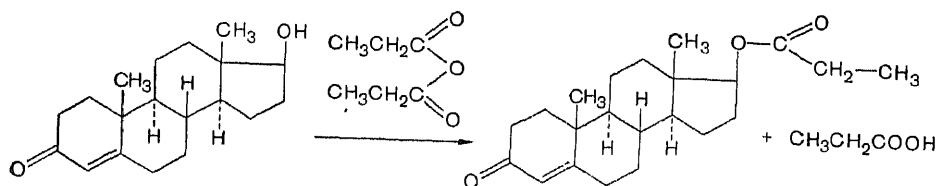
В 1931—1932 гг. из мужской мочи выделен гормон андростерон, позже — дегидроандростерон. Из ткани тестикул скота получен тесто-

стерон, который в физиологическом отношении оказался в 10 раз активнее андростерона (но только при подкожном введении).

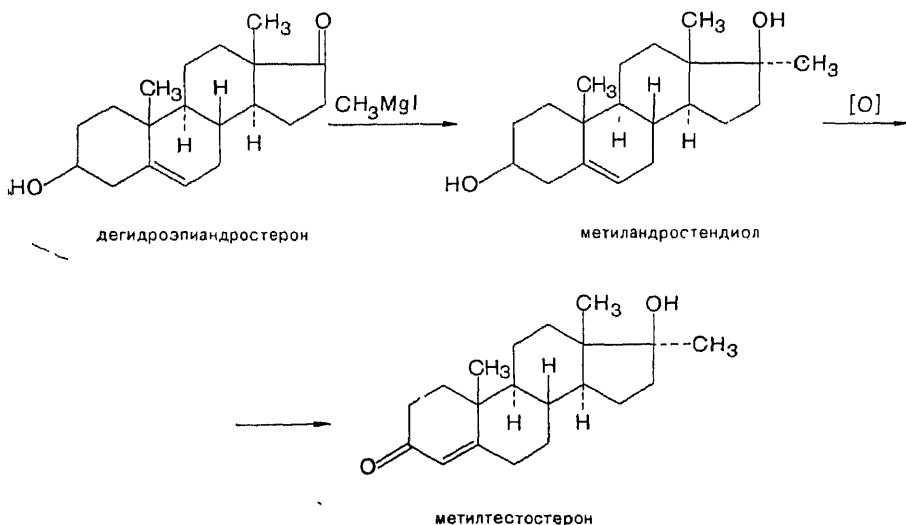


В 1936 г. было показано, что действие тестостерона усиливается жирными кислотами и становится более длительным после этерификации. Эфиры создают своеобразное депо в месте введения, из которого постепенно всасываются, в то время как тестостерон довольно быстро выводится из организма почками. На основании этих исследований был создан препарат тестостерона пропионат, наиболее активный из исследованных эфиров и устойчивый при хранении.

59.2. Получают тестостерона пропионат путем этерификации тестостерона пропионовым ангидридом при температуре 110—114°C:



Полусинтетическим аналогом тестостерона является метилтестостерон, который можно синтезировать из дегидроэпиандростерона по схеме:



Тестостерон и его полусинтетические аналоги обладают способностью оказывать стимулирующее действие на синтез белков в организме (анаболический эффект). Анаболическое действие проявляют тестостерон, его эфиры, метилтестостерон. Однако у них этот эффект на-

много менее выражен, чем андрогенная активность. Метиландростендиол (табл. 124), являющийся промежуточным продуктом синтеза метилтестостерона, проявляет слабую андрогенную и относительно более высокую анаболическую активность. Еще более избирательным анаболическим действием обладает метандростенолон (см. табл. 124). Он в 100 раз менее активен по андрогенному действию, чем тестостерона пропионат при одинаковой анаболической активности.

59.3. Сходство в химическом строении обуславливает общность физических и химических свойств препаратов полусинтетических аналогов, обладающих андрогенной и анаболической активностью.

По физическим свойствам они представляют собой белые кристаллические вещества, практически нерастворимые или мало (метандростенолон) растворимые в воде, легко растворимые или растворимые (метиландростендиол) в спирте и отличающиеся по растворимости в эфире и хлороформе. Характерными константами являются температура плавления и удельное вращение (см. табл. 124).

59.4. Для испытания подлинности андрогенных и анаболических препаратов используют реакции образования сложных эфиров и других производных. Эти производные имеют определенную температуру плавления. Так, при действии уксусным ангидридом получают моноацетаты метилтестостерона (температура плавления 173—176 °С) и метиландростендиола (174—180 °С). Тестостерона пропионат и метилтестостерон, содержащие в положении 3 кетонную группировку, при действии гидроксиламином образуют оксимы (с. 441) с температурой плавления соответственно 166—171 и 210—216 °С.

Метандростенолон идентифицируют по образованию гидрозона (окрашенного в оранжево-красный цвет) при взаимодействии препарата с 2,4-динитрофенилгидразином (подобно прогестерону — с. 441).

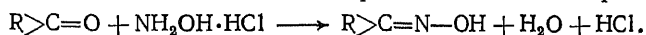
Тестостерон пропионат можно идентифицировать по сложноэфирной группировке, используя реакцию омыления с последующей проверкой температуры плавления выделяющегося тестостерона (150—156 °С). Для этого можно применить также реакцию образования окрашенной комплексной соли трехвалентного железа и гидроксамовой кислоты (подобно кортизону ацетату, с. 438).

Для идентификации препаратов применяют также цветную реакцию на стероидные соединения с концентрированной серной кислотой. Метилтестостерон и метиландростендиол образуют при этом желто-оранжевое окрашивание с характерной флюоресценцией, а метандростенолон — красное окрашивание.

Подлинность андрогенных и анаболических препаратов можно установить по величине удельного показателя поглощения 0,001% спиртовых растворов в ультрафиолетовой области (240—245 нм).

59.5. Ультрафиолетовую спектрофотометрию ГФ X рекомендует для количественного определения тестостерона пропионата.

Для количественного определения тестостерона пропионата, метилтестостерона и других стероидных соединений, содержащих кетогруппу в положении 3, используют оксимный метод, основанный на общей реакции взаимодействия кетонов с гидроксиламином гидрохлоридом:



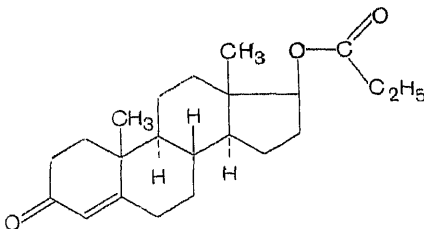
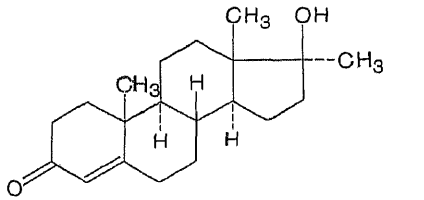
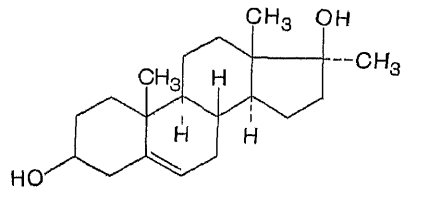
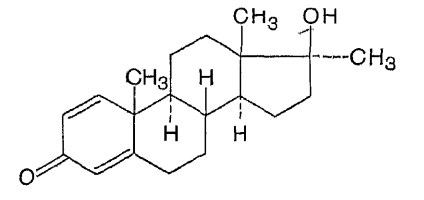
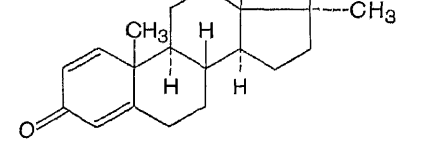
Выделившееся эквивалентное количество соляной кислоты оттитровывают 0,1 н. раствором едкого натра.

59.6. Хранят андрогенные и анаболические стероидные препараты по списку Б в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и влаги, под влиянием которых они могут постепенно разлагаться.

Тестостерон пропионат применяют как андрогенный препарат при половом недоразвитии и функциональных нарушениях половой сферы у мужчин, при климактерических, сосудистых и нервных расстройствах

Таблица 124

Свойства препаратов андрогенных гормонов и синтетических анаболических препаратов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Testosteroni propionas — тестостерона пропионат</p> 	<p>Белый кристаллический порошок. Температура плавления 118—123 °С. Удельное вращение от +87 до +90° (1% раствор в спирте)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте и эфире, растворим в растительных маслах</p>
<p>Андростен-4-ол-17β-он-3 пропионат (ГФ X, ст. 661) Methyltestosteronum — метилтестостерон</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Слегка гигроскопичен. Температура плавления 162—168 °С. Удельное вращение от +82 до +85° (1% раствор в спирте)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в ацетоне, трудно растворим в эфире, мало растворим в растительных маслах</p>
<p>17-α-Метиландростен-4-ол-17β-он-3 (ГФ X, ст. 409) Methylandrosteniolum — метиландростендиол</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 199—206 °С. Удельное вращение от -70 до -77° (1% раствор в спирте)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, трудно растворим в хлороформе, мало растворим в эфире</p>
<p>17α-Метиландростен-5-диол-3β,17β (ГФ X, ст. 405) Methandrostenolonum — метандростенолон</p> 	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Температура плавления 162—170 °С. Удельное вращение от 0 до ±5° (1% раствор в хлороформе)</p>	<p>Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, мало растворим в эфире</p>
<p>17α-Метиландростадиен-1,4-ол-17β-он-3 (ГФ X, ст. 398)</p> 		

у мужчин и у женщин, а также для лечения рака молочной железы и яичников у женщин. Назначают его в виде 1—5% масляного раствора подкожно и внутримышечно по 0,01—0,025 г ежедневно. Высшие дозы: разовая 0,05 г, суточная 0,1 г.

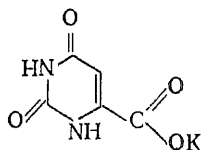
Метилтестостерон обладает аналогичным тестостерону пропионату андрогенным действием. Он эффективен при приеме внутрь и подъязычном применении. Показания к применению те же, но он в 2—3 раза менее активен, чем тестостерона пропионат. Выпускают в таблетках по 0,005 г и 0,01 г. Высшие дозы: разовая 0,05 г, суточная 0,1 г (внутри).

Метандростенолон и метиландростендиол назначают при нарушениях белкового обмена в результате тяжелых травм, в послеоперационный период, при истощении, коронарной недостаточности, язвенной болезни, инфаркте миокарда и т. д.

Выпускают метандростенолон в таблетках для внутреннего применения по 0,005 г. Курс лечения 4—8 нед. Высшие дозы: разовая 0,01 г, суточная 0,05 г.

Метиландростендиол назначают в таблетках по 0,025 г внутрь для подъязычного применения. Курс лечения 4 нед. Высшие дозы: разовая 0,025 г, суточная 0,1 г.

Анаболические препараты были получены и среди веществ, имеющих нестероидную структуру. К числу таких препаратов следует отнести калиевую соль урацил-4-карбоновой (оротовой) кислоты:



Применяют калия оротат (Kalii orotas) при нарушениях белкового обмена в комплексе с витаминами и другими препаратами по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день. Курс лечения 20—40 дней.

Текст-задание

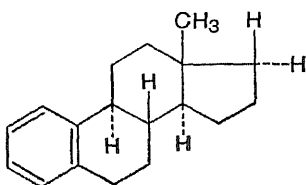
- 59.1. Андрогенные гормоны продуцируются .. в период ... Они способны восстанавливать функции ..., что явилось предпосылкой ... В основе их структуры лежит цикл ..., его формула: ... Известны три андрогенных гормона ..., их формулы: ... Из них применяют ..., так как он ... Вводят тестостерон ..., при приеме во ... он ... Эфиры тестостерона проявляют ... эффект, так как создают в организме ..., из которого ... Это явилось предпосылкой для создания ..., который отличается ...
- 59.2. Тестостерон пропионат получают путем ... по реакции: ... Метилтестостерон — аналог ..., синтезируют из ... по схеме: ... Промежуточный продукт синтеза ... является ... препаратом. Тестостерон и его ... аналоги обладают ... действием. В результате ... были получены препараты ... и ..., анаболическое действие которых ..., а андрогенное ... Отличие в структуре метилтестостерона и метандростенолона состоит в ...
- 59.3. Сходство в ... обуславливает общность ... свойств препаратов ... В ГФ X включены тестостерона ... (...), метилтестостерон (...), метиландростендиол (...), метандростенолон (...), их формулы: ..., рациональные названия ... Они представляют собой ... вещества. Растворимость в воде ..., в спирте ..., в эфире и хлороформе ... Характерными константами являются ... и ...
- 59.4. Подлинность ... устанавливают по ... Уксусный ангидрид образует ... эфиры с ... и ... Тестостерон пропионат и метилтестостерон с ... выделяют оксимы по схеме: ... Метандростенолон образует гидразон при действии ... в результате реакции: ... Тестостерон пропионат идентифицируют по ..., используя либо реакцию ..., либо реакцию образования ... соли ... кислоты, по схеме: ... Для идентификации используют также ... реакцию с ... серной кислотой, в результате которой ... Подлинность препаратов можно также установить по величине .. в УФ-области.
- 59.5. Количественно тестостерон пропионат по ГФ X определяют ... методом путем ... Аналогично можно определить ... Стероидные препараты, содержащие ... определяют оксимным методом, основанным на реакции: ... Методика заключается в ...

59.6. Хранят ... препараты по списку ... в ... таре, предохраняя от Тестостерон пропионат применяют как ... при Назначают его в виде ... по ... , высшие дозы Метилтестостерон обладает ... действием, однако активность Его применяют ... в виде ... , высшие дозы Метандростенолон и метиландростендиол являются ... препаратами, т. е. Их назначают при Выпускают метандростенолон в виде ... по Высшие дозы Метиландростендиол назначают в виде ... по ... для ... применения. Высшие дозы Препаратом ... действия ... строения является ... (...), его формула: Применяют по ... при

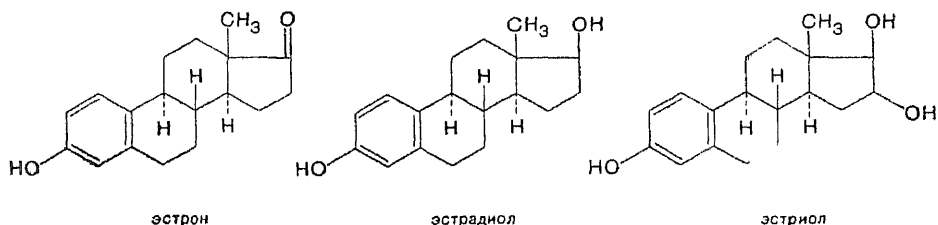
Глава 60. ЭСТРОГЕННЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НЕСТЕРОИДНОГО СТРОЕНИЯ

ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ

60.1. В женских половых органах — яичниках вырабатываются (в фолликулах) так называемые эстрогенные гормоны. Они отличаются по химической структуре и по физиологическому действию от гормонов желтого тела (с. 440) и являются производными эстрана:



Известны три природных эстрогенных гормона: эстрон (фолликулин), эстрадиол и эстриол.



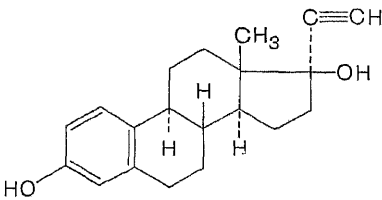
Эстрогенные гормоны содержатся (в виде эфиров) в моче беременных женщины, в моче жеребцов и беременных кобыл. Содержание эстрона в моче жеребцов и беременных кобыл 10—25 мг в 1 л. Это позволяет использовать мочу в качестве источника для получения эстрогенных гормонов. Эфиры эстрогенов, содержащиеся в моче, гидролизуют соляной кислотой, а затем свободные эстрогены извлекают органическими растворителями. При дальнейшей очистке используют фенольный характер эстрогенов, в частности свойство растворяться в щелочах (с образованием фенолятов).

В течение длительного времени в медицине использовался естественный гормон эстрон (фолликулин) в виде масляных растворов. Эстрадиол обладает вдвое большей активностью, но из-за быстрой инактивации не применялся. Впоследствии было показано, что эфиры эстрадиола являются более устойчивыми препаратами, чем эстрон. Кроме того, они обладают пролонгированным действием. В медицинской практике применяют эстрадиола бензоат (эфир эстрадиола и бензойной кислоты) и эстрадиола пропионат (двойной эфир эстрадиола и пропионовой кислоты).

Были получены также другие производные эстрадиола: метилэстрадиол (сходный в положении 17 с метилтестостероном) и этинилэстрадиол. Последний включен в ГФ X (табл. 125).

Таблица 125

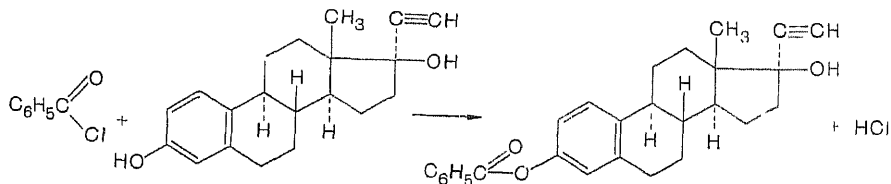
Свойства препарата этинилэстрадиола

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Aethinyloestradiolum — этинилэстрадиол</p>  <p>17α-Этинилэстрадиен-1,3,5(10)-диол—3,17β (ГФ X, ст. 36)</p>	<p>Белый или кремоватобелый мелкокристаллический порошок без запаха. Температура плавления 181—186 °С. Удельное вращение от 0 до +3° (1% раствор в диоксане)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и хлороформе, легко растворим в ацетоне, диоксане и эфире. Мало растворим в растворах щелочей</p>

60.2. По химической структуре этинилэстрадиол отличается от эстрадиола наличием этинильного радикала (как у прегнина) в положении 17. По физическим свойствам он сходен с другими стероидными гормонами (см. табл. 125).

Подлинность препарата можно установить общей цветной реакцией на стероидные соединения с концентрированной серной кислотой. В присутствии этинилэстрадиола появляется оранжево-красное окрашивание с желтовато-зеленой флюоресценцией. В отличие от других стероидов после добавления раствора железо-аммониевых квасцов и воды раствор темнеет и выпадает красновато-коричневый осадок (вследствие наличия фенольного гидроксила).

Фенольный характер этинилэстрадиола можно подтвердить и реакцией образования бензоата этинилэстрадиола:

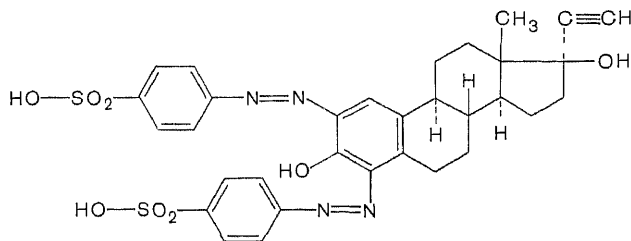


Температура плавления полученного бензоата этинилэстрадиола 199—202 °С.

От других стероидных препаратов этинилэстрадиол можно отличить по величине удельного показателя поглощения 0,005% спиртового раствора при длине волны 281 нм.

60.3. Количественное содержание этинилэстрадиола в препарате по ГФ X не устанавливают. В таблетках препарат определяют фотоколориметрическим методом с помощью диазореактива (смесь сульфа-

ниловой кислоты, соляной кислоты и нитрита натрия). В щелочной среде происходит образование окрашенного бисазосоединения:



По интенсивности окраски судят о количестве препарата.

Хранят этинилэстрадиол по списку Б в хорошо укупореженных банках оранжевого стекла.

Применяют как эстрогенный препарат, а также при некоторых злокачественных заболеваниях. Наличие этинильного радикала способствует значительному повышению эстрогенной активности и сохранению эффекта при приеме внутрь.

Назначают этинилэстрадиол внутрь 1—2 раза в день в различных дозах (по 0,00005—0,0001 г) в зависимости от характера заболевания и эффективности лечения. Курс лечения 3—4 нед.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ

60.4. Вещества, обладающие эстрогенной активностью, были обнаружены не только среди стероидных, но и в ряду более простых по химической структуре ароматических соединений, в частности среди производных фенантрена, дифенильных производных и других соединений.

Предполагают, что эстрогенное действие зависит от наличия ароматических ядер в структуре вещества. Кроме того, важное значение имеют гидроксильные и кетонные группы, способные образовывать водородные связи и взаимодействовать в организме с белками. Следовательно, в структуре синтетических и природных эстрогенов должны сохраняться одни и те же функциональные группы.

Для проявления эстрогенного действия имеет значение не только присутствие гидроксильных и кетонных групп, но и межатомное расстояние между ними. Установлено, что межатомное расстояние между гидроксильными группами (в положении 3 и 17) у эстрадиола равно 1,1 нм, у мезоформы синэстрола 1,2 нм, у *транс*-изомера диэтилстильбэстрола 1,22 нм. В то же время *цис*-изомер диэтилстильбэстрола, у которого расстояние между гидроксилами 0,75 нм, физиологически неактивен.

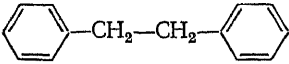
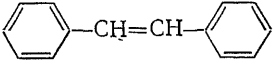
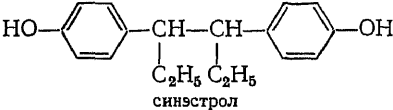
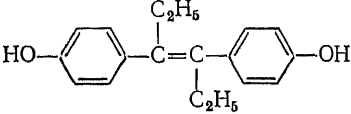
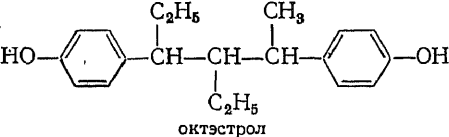
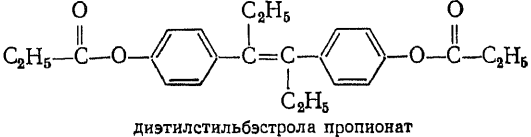
Образование простых и сложных эфиров не снижает активности синтетических эстрогенов и увеличивает продолжительность их действия.

Большим преимуществом синтетических эстрогенов является доступность их синтеза ввиду несложности химической структуры. Кроме того, они не разрушаются в желудочно-кишечном тракте (в отличие от природных гормонов), устойчивы при хранении. Все это создает возможности для их перорального применения в виде таблеток. По своей активности синтетические эстрогены не уступают природным гормонам.

Синтетические препараты эстрогенного действия сходны между собой по химической структуре. Наиболее широко в медицинской практике применяют производные дифенилэтана и производные стильбена (табл. 126).

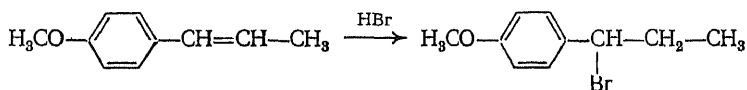
Стильбен отличается от дифенилэтана наличием двойной связи

Химическое строение синтетических эстрогенных препаратов

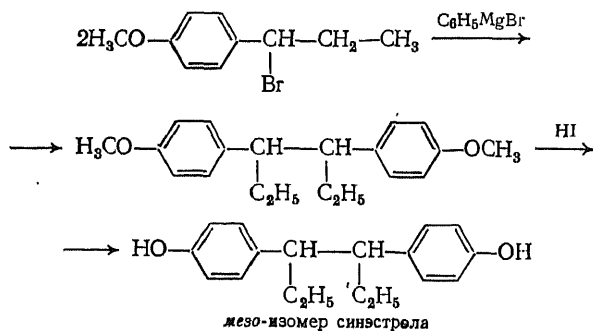
<p>Производные дифенилэтана</p> 	<p>Производные стильбена</p> 
 <p>синэстрол</p>	 <p>диэтилстильбэстрол</p>
 <p>октэстрол</p>	 <p>диэтилстильбэстрола пропионат</p>

между атомами углерода. В молекулах всех синтетических эстрогенов содержатся оксифенильные радикалы, которые присоединены в *n*-положении к цепи из шести углеродных атомов. Поэтому эти препараты можно рассматривать и как производные гексана (синэстрол, октэстрол) или гексена-3 (диэтилстильбэстрол, диэтилстильбэстрола пропионат). В молекуле октэстрола *n*-оксифенильные группировки связаны тремя углеродными атомами (в отличие от других препаратов).

§0.5 Синтез синэстрола впервые был осуществлен в 1937 г. В СССР этот препарат синтезирован во ВНИХФИ О. Ю. Магидсоном с сотрудниками из анетола, содержащегося в анисовом эфирном масле. Анетол гидробромируют:

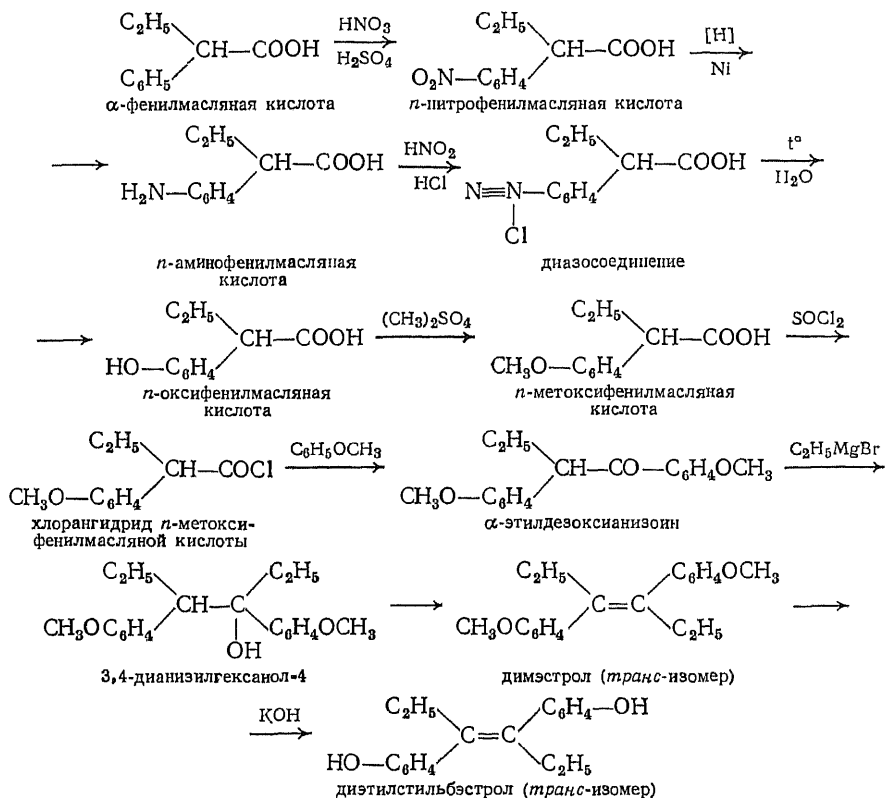


Затем при взаимодействии двух молей анетолгидробромида и магнийбромфенила получают диметилловый эфир синэстрола, который деметилируют:



Ввиду наличия двух асимметрических углеродных атомов синэстрол может существовать в виде оптически деятельных *d*-изомера, *l*-изомера и *мезо*-изомера. Характерно, что *d*-изомер обладает в 500 раз, а *l*-изомер в 5000 раз меньшей активностью, чем *мезо*-изомер. Последний применяют в качестве препарата.

Для синтеза диэтилстильбэстрола в качестве исходного продукта используют α -фенилмасляную (фепилэтилуксусную) кислоту. Синтез осуществляют по схеме:



Физиологическая активность диэтилстильбэстрола находится в зависимости от *цис-транс*-изомерии. *Транс*-изомер более активен, чем *цис*-изомер. Поэтому в процессе синтеза на стадии получения димэстрола осуществляют его изомеризацию, используя различие в растворимости изомеров в дихлорэтаноле.

Димэстрол также обладает эстрогенным действием. Он несколько менее активен, чем синэстрол и диэтилстильбэстрол, но действует более продолжительно (подобно другим эфирам эстрогенов).

Синтез октэстрола осуществляют из анетола, и он очень сходен с синтезом синэстрола. Диэтилстильбэстрола пропионат получают, действуя на диэтилстильбэстрол пропионовым ангидридом по общей схеме получения сложных эфиров.

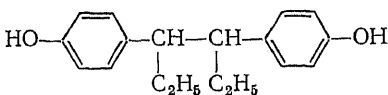
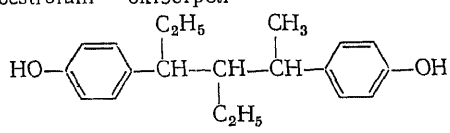
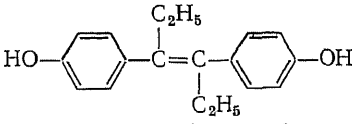
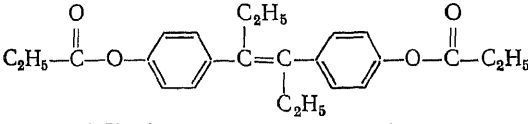
60.6. В ГФ X включено четыре синтетических эстрогенных препарата (табл. 127). По физическим свойствам они представляют собой белые кристаллические порошки (синэстрол может иметь желтоватый оттенок) без запаха. Практически нерастворимы или очень мало растворимы в воде (табл. 127).

Различие растворимости препаратов в органических растворителях может быть использовано для их отличия друг от друга. Так, например, только синэстрол легко растворим в этаноле, а диэтилстильбэстрола пропионат — в хлороформе.

60.7. Для испытания подлинности препаратов ГФ X рекомендует ряд цветных реакций.

Характерные окрашенные продукты образуются при взаимодействии препаратов с концентрированной серной кислотой. Так, при дейст-

Свойства синтетических эстрогенных препаратов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Synoestrolum — синэстрол</p>  <p>мезо-3,4-Ди-(<i>n</i>-оксифенил)-гексан (ГФ X, ст. 651)</p>	<p>Белый или белый со слабым желтоватым оттенком порошок без запаха. Температура плавления 184—187 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте и эфире, мало растворим в хлороформе, трудно растворим в персиковом масле</p>
<p>Octoestrolum — октэстрол</p>  <p>2,4-Ди-(<i>n</i>-оксифенил)-3-этилгексан (ГФ X, ст. 469)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 160—162 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде и разведенных минеральных кислотах, мало растворим в бензоле, хлороформе, растворим в спирте, эфире, разведенных растворах щелочей и растительных маслах</p>
<p>Diaethylstilboestrolum — диэтилстильбэстрол</p>  <p>транс-3,4-Ди-(<i>n</i>-оксифенил)-гексен-3 (ГФ X, ст. 206)</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 168—174 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, растворим в спирте и эфире, мало растворим в хлороформе</p>
<p>Diaethylstilboestrolipropionas — диэтилстильбэстрола пропионат</p>  <p>транс-3,4-Ди-(<i>n</i>-пропионилоксифенил)-гексен-3</p>	<p>Белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 104—107 °С</p>	<p>Очень мало растворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в эфире и хлороформе</p>

вии концентрированной серной кислотой на хлороформный раствор синэстрола в присутствии формалина слой хлороформа окрашивается в вишнево-красный цвет. Раствор октэстрола в концентрированной серной кислоте приобретает светло-желтое окрашивание, устойчивое после разбавления водой, а диэтилстильбэстрол и диэтилстильбэстрола пропионат — оранжевое окрашивание, постепенно исчезающее после разбавления водой.

Синэстрол и октэстрол можно обнаружить по образованию бромпроизводных. При действии бромной водой на растворы этих препаратов в ледяной уксусной кислоте выделяются осадки желтого цвета. Диэтилстильбэстрол при выполнении той же реакции в присутствии жидкого фенола образует появляющееся при нагревании изумрудно-зеленое окрашивание.

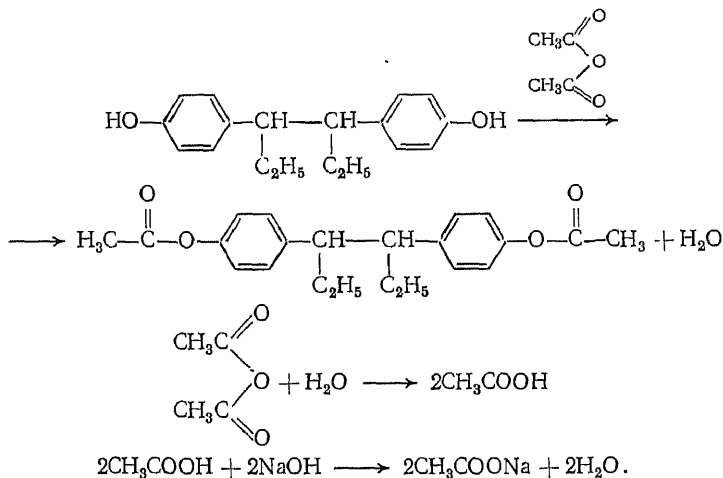
Наличие незамещенных фенольных гидроксильных групп в молекулах препаратов можно обнаружить с помощью хлорида окисного железа. ГФ X рекомендует эту реакцию для идентификации диэтилстильбэстрола, спиртовые растворы которого окрашиваются в зеленый цвет, постепенно переходящий в желтый.

Для идентификации синтетических эстрогенных препаратов ГФ X рекомендует реакции образования сложных эфиров, которые имеют характерную температуру плавления. При действии на синэстрол уксусным ангидридом получают диацетат синэстрола. Октэстрол при нагревании с бензоилхлоридом образует дибензоат октэстрола.

Диэтилстильбэстрола пропионат идентифицируют с помощью обратного химического процесса — омыления, в результате которого образуется диэтилстильбэстрол. Последний обнаруживают по температуре плавления или по цветной реакции с фосфорномолибденовой кислотой. Наличие сложноэфирной группы в молекуле диэтилстильбэстрола пропионата можно установить также с помощью общей реакции образования гидроксамовой кислоты (с. 358).

60.8. Количественное определение синэстрола, октэстрола и диэтилстильбэстрола в препаратах по ГФ X основано на получении сложных эфиров (диацетильных производных) при нагревании с точно отмеренным количеством уксусного ангидрида (в присутствии пиридина). Избыток уксусного ангидрида, превратившийся в уксусную кислоту, оттитровывают 0,5 н. раствором едкого натра. Параллельно выполняют контрольный опыт с тем же количеством уксусного ангидрида.

Химизм этого процесса в случае определения синэстрола:



Аналогичные реакции происходят при определении октэстрола и диэтилстильбэстрола.

Диэтилстильбэстрола пропионат по ГФ X количественно не определяют. Однако содержание его можно установить с помощью реакции омыления.

Для количественного определения синтетических эстрогенных препаратов в лекарственных формах ГФ X рекомендует другие методы анализа. Так, содержание синэстрола в 2% масляных растворах определяют броматометрическим методом, а в таблетках — спектрофотометрически при длине волны 280 нм после извлечения синэстрола абсолютным спиртом.

60.9. Хранят препараты по списку Б, в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света.

Синтетические аналоги женских половых гормонов применяют в качестве эстрогенных препаратов. По фармакологическому действию они близки к природным эстрогенным гормонам и их аналогам (см. этинилэстрадиол). При пероральном применении не разрушаются в желудочно-кишечном тракте и быстро всасываются.

По эстрогенной активности синэстрол и октэстрол не отличаются от эстрона (1 мг соответствует 10 000 ЕД). Диэтилстильбэстрол и его

пропионат имеют вдвое большую активность (1 мг соответствует 20 000 ЕД).

В последнее время синтетические эстрогенные препараты и их производные (фосфэстрол) применяют для лечения некоторых форм злокачественных новообразований.

Назначают препараты внутрь (в виде таблеток по 1 мг) и внутримышечно (в виде масляных растворов 0,1% и 2—3% концентрации). Растворы высокой концентрации (2—3%) назначают только при лечении злокачественных заболеваний. Терапевтические и высшие дозы в этом случае возрастают в 20—30 раз.

Текст-задание

- 60.1. Эстрогенные гормоны вырабатываются в ... По химическому строению они отличаются от ... и являются производными ..., формула которого: ... Известны три эстрогенных гормона ..., их формулы: ... Получают эстрогены из ..., где они содержатся в количестве ... Методика извлечения и разделения основана на ... Эстрогены распределены также в ..., они содержатся в ... Ранее в медицине применяли ... в виде ... Эстрадиол не применяли, так как ... В настоящее время используют препараты ..., которые отличаются ...
- 60.2. В ГФ X включен этинилэстрадиол (...), его формула: ..., рациональное название ... По физическим свойствам он представляет ..., растворимость в воде ..., в растворах щелочей ..., в органических растворителях ... Подлинность устанавливают реакцией с ... кислотой, в результате которой ... В отличие от других стероидов после добавления ... происходит ... Наличие ... гидроксила подтверждают реакцией: ..., образовавшийся ... имеет ... Идентифицировать препарат можно по ... при длине волны ...
- 60.3. Количественно этинилэстрадиол в таблетках определяют ... методом с помощью ... реактива, состоящего из ... Определение основано на ... измерении интенсивности ...; формула бисазосоединения: ... Хранят этинилэстрадиол по списку ... в ... банках. Применяют как ..., а также при ... Наличие ... радикала способствует ... Назначают препарат внутрь по ... в зависимости от ...
- 60.4. В отличие от андрогенных гормонов эстрогены обнаружены среди ..., Эстрогенное действие зависит от наличия ... в молекуле, подобно ... Важное значение имеет также ... расстояние, например, ... Образование ... эфиров не снижает ... активности и приводит к ... Преимущество синтетических эстрогенов состоит в ... Это создает возможности для ... Применяемые в медицине препараты являются производными: ..., их формулы: ... В молекулах ... эстрогенов содержатся ... группы и ... радикалы. Они могут быть рассмотрены как производные ... Отличие в строении препаратов состоит в ...
- 60.5. Синэстрол синтезирован в ..., а в СССР синтез осуществлен ... во ... из ..., содержащегося в ... Схема синтеза: ... Активность синэстрола зависит от ... изомерии. Наиболее активен ... изомер. Синтез диэтилстильбэстрола осуществляют из ... по схеме: ... Активность диэтилстильбэстрола связана с ... изомерией. Более активен ... изомер, который выделяют на стадии ... Димэстрол (промежуточный продукт ...) обладает ... действием подобно ... Он ... активен чем ..., но более ... Октаэстрол синтезируют из ..., а диэтилстильбэстрола пропионат ...
- 60.6. В ПФ X включены синэстрол (...), октаэстрол (...), диэтилстильбэстрол (...) и диэтилстильбэстрола ... (...). Их формулы: ..., рациональные названия ..., растворимость в воде ..., в органических растворителях ... Различие в растворимости может быть использовано для ..., например, ...
- 60.7. Подлинность препаратов можно установить по образованию ... продуктов с ... кислотой, в частности ... При действии бромной водой на ... образуются ...; диэтилстильбэстрол в этих условиях в присутствии ... образует ... Наличие в ... гидроксильных групп устанавливают с помощью ... Эту реакцию ГФ X рекомендует для ... Препараты можно идентифицировать по образованию ... эфиров. Например, синэстрол дает ..., а октаэстрол ... Диэтилстильбэстрол обнаруживают реакцией ..., в результате которой получают ... или по образованию ... кислоты ...
- 60.8. Количественное определение ... по ГФ X основано на ..., избыток уксусного ангидрида после ... оттитровывают ... Химизм этого процесса для синэстрола: ..., октаэстрола: ..., диэтилстильбэстрола: ... Определить содержание препаратов в ... можно ... методами.
- 60.9. Хранят препараты по списку ... в ... таре, предохраняющей от ... Применяют препараты в качестве ... В отличие от ... они ... Синэстрол и октаэстрол имеют активность ..., а диэтилстильбэстрол и его пропионат ... Применяют синтетические эстрогены также при ...
 Назначают внутрь в виде ... по ... или ... растворов. Обычная ... доза ..., а при злокачественных заболеваниях синэстрола — до ..., диэтилстильбэстрола — до ... При лечении ... заболеваний дозы возрастают в ... раз.

ВИТАМИНЫ

Глава 61. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

61.1. Витамины представляют собой группу веществ различной химической структуры, необходимых в очень малых количествах для нормальной жизнедеятельности организма. Они являются своеобразными биологическими катализаторами химических или фотохимических процессов, происходящих в живой клетке.

Витамины участвуют в обмене веществ в составе ферментных систем, представляющих собой соединения витаминов со специфическими белками. Большинство витаминов не синтезируются в организме человека и животных, а поступают с пищей либо непосредственно, либо в виде провитаминов, ферментов, коферментов.

В 1880 г. русский врач Н. И. Лунин впервые показал в опытах на животных, что для нормальной жизнедеятельности организма помимо белков, жиров, углеводов и солей необходимы также минимальные количества каких-то других веществ. Впоследствии эти данные были подтверждены другими учеными

В 1912 г. польский ученый К. Функ предложил термин «витамины», что означало «амины, необходимые для жизни». Происхождение этого названия было обусловлено тем, что выделенный К. Функом из отрубей риса витамин тиамин содержал в молекуле аминогруппу. Несмотря на то что термин «витамины» сохранился до настоящего времени, он не отражает химической сущности данной группы веществ. Хотя целый ряд витаминов и являются азотсодержащими соединениями, только некоторые из них (тиамин, пиридоксамин) содержат первичную ароматическую аминогруппу. В то же время почти все витамины содержат в молекуле гидроксильную группу различного характера (фенольную, спиртовую, карбоксильную).

Большая роль в исследовании витаминов принадлежит отечественным ученым. Правда труды Н. И. Лунина в царской России не нашли должного признания. Только в конце XIX века, когда ряд зарубежных ученых подтвердили оригинальные исследования замечательного русского врача и ученого, в России вновь вернулись к изучению «загадочных» веществ, отсутствие или недостаток которых вызывает различные заболевания. В частности, русский врач В. В. Пашутин, изучая возникновение цинги, установил, что эта болезнь вызывается недостатком какого-то сложного органического вещества, которое не синтезируется организмом.

После Великой Октябрьской социалистической революции исследования витаминов проводились в нескольких отдельных лабораториях, возглавляемых А. В. Палладиным, М. Н. Шатерниковым, Б. А. Лавровым, Л. А. Черкесом. Пионером в области создания методов синтеза витаминов был ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе. Здесь разработаны способы синтеза аскорбиновой кислоты, тиамина, токоферола, пиридоксина, никотиновой и фолиевой кислот. Работали в этой области такие ученые, как О. Ю. Магидсон, М. Я. Крафт, К. А. Чхиквадзе и др.

Интенсивное развитие получили исследования в области витаминов после создания в 1930 г. Всесоюзного научно-исследовательского витаминного института. В этом институте были продолжены начатые во ВНИХФИ исследования в области синтеза витаминов, а также получили развитие работы по анализу, изучению биологической активности витаминов.

В настоящее время исследованиями витаминов занимаются целый ряд специализированных институтов и лабораторий министерств здравоохранения СССР и союзных республик, Академия медицинских наук СССР. В нашей стране создана и продолжает бурно развиваться мощная витаминная промышленность. Выявлены богатейшие растительные ресурсы для производства ряда витаминов.

61.2. Основным источником поступления витаминов в организм являются растительная пища и некоторые животные продукты, в которых накапливаются витамины в процессе жизнедеятельности животного. Важная роль в образовании витаминов принадлежит также микрофлоре желудочно-кишечного тракта. Организм человека и животных в процессе обмена веществ способен также превращать провитамины в витамины.

Провитамины представляют собой соединения, сходные по химической структуре с соответствующими витаминами. К числу важнейших провитаминов относятся каротиноиды, распространенные в растительном мире предшественники витаминов группы А. Ряд природных стерпенов являются провитаминами витаминов группы D, никотиновая кислота — предшественник никотиамида и т. д.

Поступление недостаточного количества того или иного витамина или провитамина в организм вызывает заболевание — гиповитаминоз. Если в организме недостает одновременно нескольких витаминов, развивается полиавитаминоз. Лечение авитаминозов осуществляют с помощью витаминотерапии, широко используемой в современной медицине. Препараты витаминов широко используют в терапии очень многих сердечно-сосудистых, нервных, кожных, глазных заболеваний, в акушерско-гинекологической и хирургической практике, при желудочно-кишечных и других заболеваниях внутренних органов, при лучевой болезни и т. д. Столь широкий диапазон действия обусловлен важнейшей ролью, которую играют витамины в регуляции жизненных процессов.

Нарушение нормальной функции организма вызывает не только недостаток, но и избыток витаминов, появившийся в результате неограниченного их приема. Это заболевание носит название гипervитаминозов.

61.3. В течение последних 30—40 лет открыт целый ряд новых веществ, обладающих витаминной активностью, изучена их химическая структура. При этом было установлено, что в ряде случаев однотипной витаминной активностью обладают не единичные вещества, а группы, состоящие из 3—5 сходных по химической структуре соединений. В результате исследования зависимости между химической структурой и витаминной активностью синтезировано большое количество аналогов витаминов.

Проведенные исследования позволили обнаружить ряд важных закономерностей, в частности установить существование антивитаминов. Последние представляют собой вещества, как правило, отличающиеся от витаминов по химической структуре. Это различие ограничивается нередко какой-либо одной функциональной группой. Иногда химическая структура антивитаминов значительно отличается (например, у антивитаминов К).

Являясь своеобразными «ложными заменителями» витаминов, антивитамины включаются в естественный процесс обмена веществ и прерывают его нормальное течение, а иногда вызывают противоположное действие.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЯ

61.4. Источником промышленного получения витаминов может быть растительное и животное сырье. Так, витамин С можно получать из плодов шиповника, комплекс витаминов Р — из отходов чайной промышленности, витамины группы D — из природных стероидов, витамин А — из рыбьих жиров, витамин Е — из растительных жиров.

Чрезвычайно перспективными являются синтетические методы получения витаминов. Они успешно развиваются в последние годы в связи с большими достижениями в области тонкого органического синтеза и широко используются в витаминной промышленности. Преимущества синтетических методов заключаются в сравнительно невысокой стоимости исходного сырья, высоких выходах конечных продуктов.

Следует иметь в виду, что природные витамины обладают биологической активностью в строго определенных изомерных формах. Поэтому одним из важных этапов синтеза витаминов является разделение смесей синтезированных геометрических и оптических изомеров с целью выделения биологически активных форм.

Ряд сложных по химической структуре витаминов (например, В₁₂) получают путем микробиологического синтеза, как побочный продукт при получении антибиотиков.

Активность витаминов устанавливают в так называемых международных или международных единицах (МЕ), которые представляют собой условное количество стандартного препарата в миллиграммах или микрограммах (γ). За одну единицу принято считать минимальное количество витамина, излечивающее или предохраняющее животное от авитаминоза. Количество, соответствующее 1 МЕ у витаминов, различно. Например, 1 МЕ витамина А соответствует 0,344 γ его ацетата, а для витамина D — 0,025 γ эргокальциферола.

Принцип оценки биологической активности витамина заключается в том, что животных (крыс, голубей, морских свинок) переводят на диету, содержащую белки, жиры, углеводы, минеральные соли и все витамины, кроме исследуемого. Затем устанавливают, какое количество испытуемого витамина может излечить или предохранить животное от авитаминоза. Параллельно проводят аналогичное испытание со стандартным препаратом.

61.5. Биологический метод оценки активности витаминов очень трудоемок; точность его сравнительно невелика. Поэтому для количественного определения витаминов используют химические и физико-химические методы.

Химические методы основаны на использовании окислительно-восстановительных, кислотно-щелочных и других химических свойств, обусловливаемых структурой молекулы витамина.

Особенно перспективны физико-химические методы количественной оценки витаминов, в частности спектрофотометрия в УФ- и видимой областях спектра, фотоколориметрия, флюорометрия.

НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Одной из первых предложена классификация витаминов по растворимости. Все витамины были разделены на водорастворимые и жирорастворимые. Это наиболее примитивная классификация, не отражающая многообразия химической структуры. Более того, после создания различных производных витаминов эта классификация потеряла свое значение, так как путем введения липофильных или липофобных групп в молекулы водорастворимых витаминов могут быть превращены в жирорастворимые и наоборот. При этом биологическая активность витамина полностью сохраняется. Например, используя реакцию этерифи-

кации, можно превратить водорастворимый витамин С в жирорастворимый, а жирорастворимый витамин А — в водорастворимый.

С момента открытия первых витаминов и до настоящего времени используется буквенная классификация. Сущность ее заключается в присвоении каждому вновь открываемому витамину обозначения буквой латинского алфавита и одновременно названия соответственно его биологической роли. Например, витамин А — аксерофтол излечивает ксерофтальмию (глазное заболевание), витамин Е — токоферол («несущий рождение») и т. д.

В дальнейшем в связи с открытием новых витаминов в каждой группе буквенные обозначения пришлось расширить путем присоединения цифр. В результате, например, в группе витаминов В имеются обозначения от В₁ до В₁₅. Естественно, что это создаст определенные неудобства в использовании буквенной классификации.

Для унификации номенклатуры Комиссия по номенклатуре биохимической секции Международного союза по чистой и прикладной химии рекомендовала принять единые названия витаминов, соответствующие их химической структуре. Однако в настоящее время пока еще пользуются как новыми названиями, так и прежними буквенными обозначениями.

61.6. Наиболее рациональной для фармацевтической химии является классификация, в основу которой положена химическая структура витаминов.

Используя химическую классификацию, применяемые в медицинской практике препараты витаминов можно разделить на следующие группы:

I. Препараты витаминов алифатического ряда.

1. Производные ненасыщенных полиокси-γ-лактопов.
Кислота аскорбиновая (витамин С).
2. Производные эфиров глюконовой кислоты.
Пангамовая кислота.
3. Производные β-аминокислот.
Пантотеновая кислота.

II. Препараты витаминов алициклического ряда.

1. Циклогексенизопреноидные витамины.
Ретинолы (витамины группы А).
2. Циклогексанол-этиленгидридановые витамины.
Кальциферолы (витамины группы D).

III. Препараты витаминов ароматического ряда.

1. Производные нафтохинона.
 - а. Природные витамины группы К: филлохинон (витамины К₁), менахиноны (витамины группы К₂).
 - б. Синтетические аналоги витаминов К (менадиол, викасол).

IV. Препараты витаминов гетероциклического ряда.

1. Производные хромана.
 - а. Токоферолы (витамины группы Е).
 - б. Флаваноиды (витамины группы Р).
2. Производные пиридина.
 - а. Никотиновая кислота и ее амид (витамины группы РР).
 - б. Оксиметилпиридиновые витамины (витамины группы В₆).
3. Производные пиримидина.
Тиамин (витамин В₁).
4. Производные птерина.
Кислота фолиевая (витамин В_с).
5. Производные изоаллоксазина или флавиновые витамины.
Рибофлавин (витамин В₂).
6. Корриновые витамины.
Кобаламины (витамины группы В₁₂).

Текст-задание

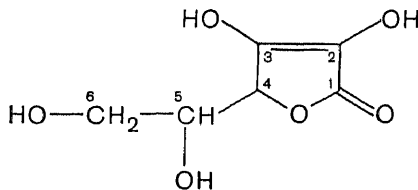
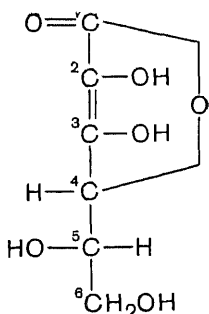
- 61.1. Витамины представляют собой ... Они являются ... катализаторами ... Витамины участвуют в ... В организм они поступают ... Существование витаминов впервые установлено ... в ... Термин «витамины», что означает ..., предложен в ... ученым ..., который выделил ... Термин «витамины» не отражает ..., поскольку ... Большая роль в исследовании витаминов принадлежит ..., в частности ... В СССР, начиная с 1918 г. изучение витаминов ведется в ... под руководством ученых ... Способы синтеза витаминов ... созданы во .. исследователями ... Эти работы были продолжены в ... институте. Сейчас исследования витаминов ... ведутся ...
- 61.2. Витамины поступают в организм с ... или образуются в процессе ... из ... Провитамины представляют собой ..., к их числу относятся ... Недостаток витаминов в организме вызывает ..., для лечения которых используют ... Препараты витаминов применяют для ..., что обусловлено ...
- 61.3. В последние годы открыты ... витамины, установлена зависимость между ..., синтезировано ... В результате были обнаружены .. закономерности, в частности установлено ... Авитаминизм — это вещества, отличающиеся от ... по ..., нередко только ... Они являются ... заменителями' ... и вызывают ... действие.
- 61.4. Источником ... получения витаминов может быть ... сырье, например, .. Очень перспективны ... методы, преимущества которых ... Важным этапом синтеза является процесс разделения ... Путем микробиологического синтеза получают ... Активность витаминов устанавливают в ... единицах, которые представляют собой ... За одну единицу принимают ..., что соответствует ..., например, ... Оценка ... активности основана на ... Недостатком биологического метода является ... Поэтому для .. оценки витаминов используют ... методы, в частности, ...
- 61.5. Одна из первых классификаций витаминов основана на ... Эта классификация не отражает ... и потеряла свое значение, так как ... До настоящего времени используется ... классификация, сущность которой ... Недостатком этой классификации является ... В целях унификации номенклатуры Комиссией ... рекомендованы ... названия витаминов, соответствующие их ...
- 61.6. Наиболее рациональной для ... является ... классификация, основанная на ...
 , В соответствии с этой классификацией препараты витаминов разделяют по ...
 К препаратам витаминов относятся соединения алифатического: ..., ароматического: ..., гетероциклического ряда: ...

**Глава 62. ВИТАМИНЫ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА
 ПРОИЗВОДНЫЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПОЛИОКСИ-γ-ЛАКТОНОВ**

62.1. Задолго до открытия витаминов было известно, что свежие овощи, фрукты излечивают человека от цинги (скорбута). В 1922 г. Н. А. Безсоновым из капусты выделено кристаллическое вещество, которое излечивало цингу. Но только в 1933 г. Гевортом установлена химическая структура этого вещества, названного кислотой аскорбиновой или витамином С.

Кислота аскорбиновая широко распространена в растительном мире. Она содержится в свежих овощах (капuste, салате, томатах, картофеле и др.), ягодах, фруктах, иглах хвои, плодах шиповника и т. д. Незначительные количества кислоты аскорбиновой имеются в продуктах животного происхождения (молоке, яйцах).

Формулу кислоты аскорбиновой изображают двояко:



По химическому строению кислота аскорбиновая представляет собой γ -лактон-2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты.

Ввиду наличия в молекуле двойной связи возможно существование геометрических *цис*- и *транс*-изомеров кислоты аскорбиновой. Однако пока известен только один из них — *цис*-изомер.

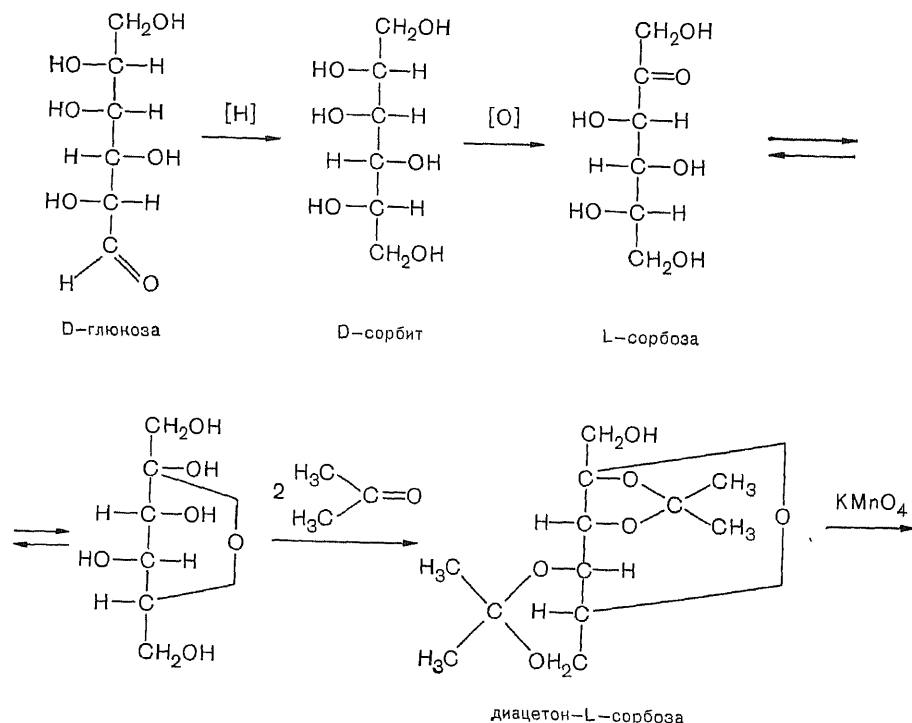
Два асимметрических атома углерода обуславливают существование четырех оптических изомеров. Все они получены синтетически, однако только 1-изомер является физиологически активным.

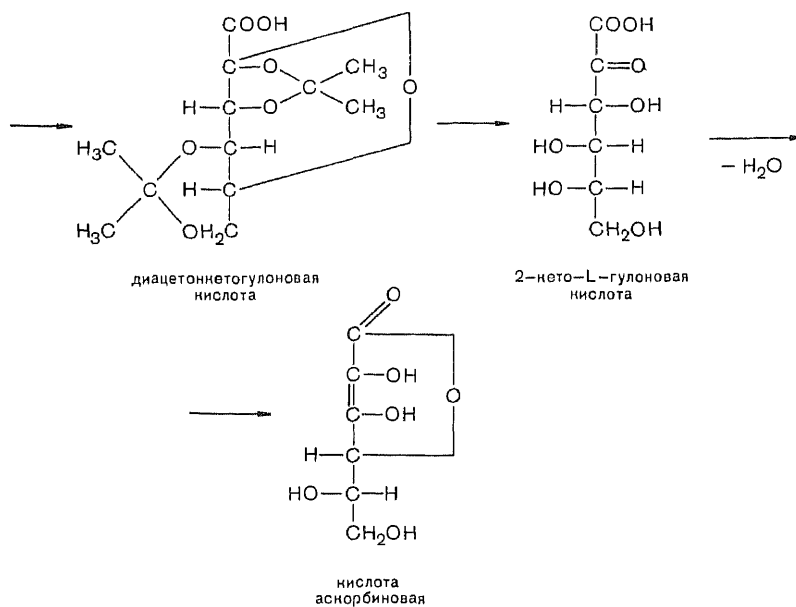
62.2. Выделить кислоту аскорбиновую можно из растительного сырья, в частности из плодов шиповника. Вначале получают водные экстракты, сгущают их до сиропов в вакууме, осаждают сопутствующие вещества (спиртом и эфиром), а остаток очищают хроматографическим методом и перекристаллизовывают.

Промышленный способ получения кислоты аскорбиновой основан на синтезе из D-глюкозы, которую восстанавливают в D-сорбит путем каталитического гидрирования. Важным этапом синтеза является процесс глубинного бактериохимического окисления (брожения) D-сорбита до L-сорбозы. Последнюю подвергают ацетонированию (чтобы не допустить окисления четырех гидроксиллов) и полученную диацетон-L-сорбозу окисляют до диацетонкетогулоновой кислоты. Затем осуществляют процесс омыления и лактонизацию 2-кето-L-гулоновой кислоты до кислоты аскорбиновой.

Фармакопейный препарат кислоты аскорбиновой (табл. 128) характеризуется определенным удельным вращением, хорошей растворимостью в воде, спирте и практической нерастворимостью в органических растворителях.

Общая схема синтеза кислоты аскорбиновой:





62.3. Для испытаний препарата важное значение имеют химические свойства кислоты аскорбиновой. Она проявляет одновременно восстановительные и кислотные свойства.

В кристаллических формах кислота аскорбиновая устойчива. В растворах под действием слабых окислителей она легко окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты.

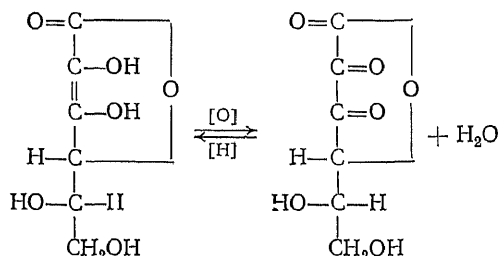
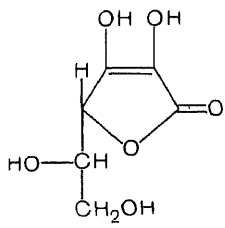


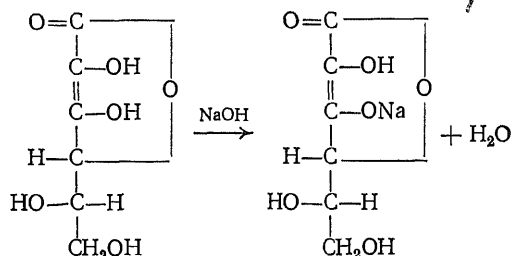
Таблица 128

Свойства кислоты аскорбиновой

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Acidum ascorbicum — кислота аскорбиновая  γ-Лактон 2,3-дегидро L-гулоновой кислоты (ГФ X, ст 6)	Белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса. Температура плавления 190—193 °С (с разложением). Удельное вращение от +22 до +24° (2% водный раствор)	Легко растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе

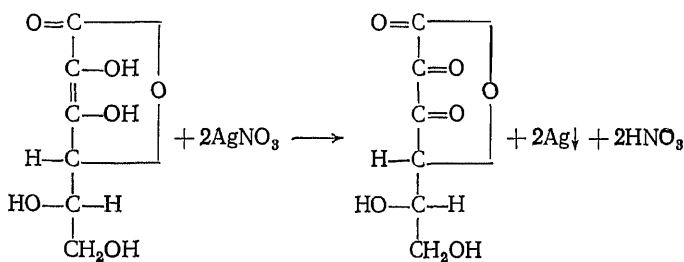
Процесс этот является обратимым. Окисление кислоты аскорбиновой происходит под действием окислителей различной природы. Окислительно-восстановительная реакция широко используется для испытания подлинности и количественной оценки кислоты аскорбиновой. Благодаря этому химическому свойству кислота аскорбиновая активно участвует в окислительно-восстановительных процессах в организме, служит переносчиком водорода в ферментных системах.

Наличие в молекуле двух енольных групп обуславливает кислотные свойства кислоты аскорбиновой. При действии разбавленными растворами щелочей она ведет себя как одноосновная кислота. Разрыва лактонного цикла в этих условиях не происходит, а образуются нейтральные растворимые монощелочные соли по схеме

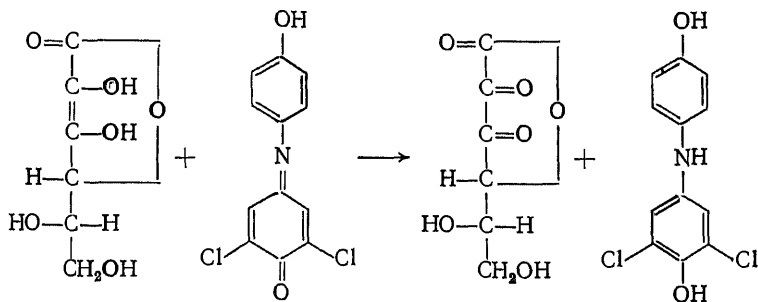


624. Подлинность и количественное содержание кислоты аскорбиновой по ГФ X устанавливают, основываясь на ее восстановительных свойствах.

При взаимодействии препарата с раствором нитрата серебра восстанавливается металлическое серебро, которое выпадает в виде темного осадка

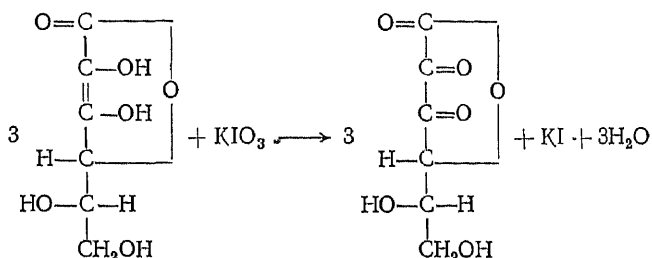


Восстановительными свойствами кислоты аскорбиновой обусловлено превращение окрашенного в синий цвет раствора 2,6-дихлорфенол-индофенола в бесцветное лейкооснование:

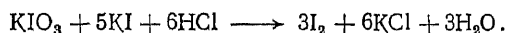


Аналогичную реакцию кислота аскорбиновая дает с раствором метиленового синего. Раствор йода обесцвечивается, нитраты превращаются в нитриты, арсенаты в арсениты, фосфорномолибденовая кислота образует окрашенный в синий цвет продукт также в результате проявления восстановительных свойств кислоты аскорбиновой.

625. Количественно определяют кислоту аскорбиновую, используя в качестве окислителя 0,1 н раствор йодата калия:



Появление избытка титрованного раствора йодата калия приводит к окислению йода из йодида в кислой среде:



Йод окрашивает в синий цвет крахмал.

В некоторых лекарственных формах кислоту аскорбиновую определяют методом нейтрализации, используя кислотные свойства ее растворов. Широко применяют фотоколориметрические способы, основанные на цветных реакциях с 2,6-дихлорфенолиндофенолом, фосфорномолибденовой кислотой и другими реактивами.

626. Хранят кислоту аскорбиновую в хорошо закупоренной таре, предохраняя от действия света и воздуха. Весьма устойчивый в кристаллической форме (в отсутствии влаги) препарат в растворах быстро окисляется, теряя при этом свою активность. Признаком разложения является пожелтение раствора. Особенно легко окисление происходит на воздухе, в присутствии следов металлов, в щелочной и кислой среде. С целью повышения стабильности к растворам кислоты аскорбиновой прибавляют восстановители. Так, ГФ X рекомендует для этой цели натрия метабисульфит или натрия сульфит.

62.7. Кислота аскорбиновая (витамин С) играет важную роль в жизнедеятельности организма, активно участвуя в окислительно-восстановительных процессах.

Недостаток кислоты аскорбиновой в пище (суточная потребность у здорового человека 50—100 мг) вызывает гипо- или авитаминоз, который проявляется в виде заболевания, именуемого цингой или скорбутом (от последнего произошло название кислоты аскорбиновой).

Назначают в профилактических и лечебных целях при цинге, кровотечениях различной этиологии, инфекционных заболеваниях и интоксикациях, заболеваниях печени, почек и т. д. Предполагают, что кислота аскорбиновая препятствует развитию атеросклероза.

Вводят внутрь по 0,05—0,1 г 3—5 раз в день. Внутримышечно и внутривенно вводят по 1—3 мл 5% раствора натрия аскорбината, сочетая с 40% раствором глюкозы.

Разовая доза кислоты аскорбиновой не должна превышать 0,2 г, суточная 0,5—0,6 г.

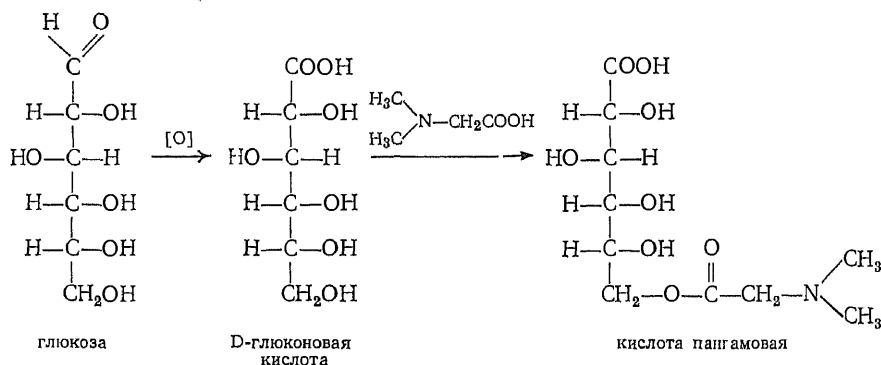
ПРОИЗВОДНЫЕ ЭФИРОВ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ

62.8. Некоторое сходство по химической структуре с кислотой аскорбиновой имеет кислота пангамовая, также представляющая собой полиоксипроизводное. Кислоту пангамовую применяют в медицине (табл. 129) в виде кальциевой соли (кальция пангамат или витамин В₁₅). Кислота пангамовая содержится в рисовых отрубях, дрожжах, крови, печени. По химической структуре представляет собой эфир D—

Свойства кальция пангамата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Calcii pangamas — кальция пангамат (витамин В₁₅)</p> $\left[\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \right]_2 \cdot \text{Ca}^{++} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом	Хорошо растворим в воде

глюконовой и диметиламиноуксусной кислот (диметилгликокола). Синтезируют кислоту пангамовую из глюкозы:



В основе испытания препарата использованы способы качественного (с. 13) и количественного (с. 53) определения иона кальция. Следует учитывать, что помимо кальция пангамата, фармакопейный препарат содержит около 25% кальция глюконата и 6% кальция хлорида. Остаток глюконовой кислоты обнаруживают по образованию окрашенного комплекса с ионом железа (с. 116), а сложноефирную группу — гидроксамовой реакцией (с. 358).

Хранят препарат с учетом его гигроскопичности в сухом месте, в хорошо укупленной таре, при температуре не выше 18 °С.

Применяют кальция пангамат как одно из средств комплексной терапии и профилактики различных форм атеросклероза, цирроза печени, хронического гепатита, кожно-венерических заболеваний, алкоголизма и хронической алкогольной интоксикации, а также для лучшей переносимости сульфаниламидов, кортикостероидов и других препаратов.

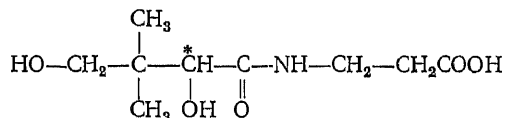
Назначают внутрь в виде таблеток по 0,05—0,1—0,3 г 3—4 раза в день. Курс лечения 20—40 дней.

ПРОИЗВОДНЫЕ β-АМИНОКИСЛОТ

62.9. К этой группе витаминов относятся кислота пантотеновая и ее соли. Кислота пантотеновая (витамин В₃) широко распространена в различных растительных и животных продуктах (дрожжах, икре, пе-

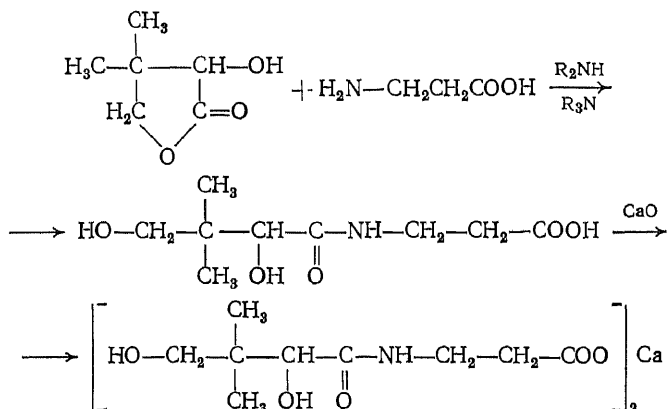
чени, рисе). Названа пантотеновой от греческого слова «пантос» — вездесущий.

По химической структуре представляет собой соединение β-аланина и α,γ-диокси-β,β-диметилмасляной (пантоевой) кислоты:



Наличие в молекуле одного асимметричного атома углерода обуславливает существование двух оптических изомеров и одного рацемата. Биологическим действием обладает только правовращающий D-изомер, рацемат имеет 50% активности.

62.10. Способы синтеза кислоты пантотеновой основаны на конденсации двух компонентов: пантоевой кислоты и β-аланина. Кальциевая соль с высоким выходом получается путем взаимодействия пантолактона и β-аланина (в присутствии вторичных или третичных аминов) с последующим добавлением окиси кальция:



Кальция пантотенат характеризуется физическими свойствами, присущими кальциевым солям алифатических кислот (табл. 130).

62.11. Испытание подлинности препарата и его количественное определение можно выполнить как по иону кальция, так и по органической части молекулы. Ион кальция обнаруживают с помощью раствора оксалата аммония (с. 13), а количественно определяют трилометрическим методом подобно определению в других препаратах кальция (с. 53).

Таблица 130

Свойства кальция пантотената

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Calcii pantothenas — кальция пантотенат</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{OH} \quad \text{O} \end{array} \right]_2 \text{Ca}$ <p>Кальциевая соль (α,γ-диокси-β,β-диметилбутирил)-β-аланина</p>	<p>Белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Слабо гигроскопичен. Температура плавления 193,5—195 °С. Удельное вращение +25—28° (водный раствор)</p>	<p>Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте, эфире, хлороформе</p>

Для обнаружения пантотенат-иона используют реакцию кислото- или щелочного гидролиза, в результате которой получается α , γ -диокси- β , β -диметилмасляная кислота. Последняя образует окрашенный продукт зелено-желтого цвета с 2,7-диоксинафталином в присутствии концентрированной серной кислоты. Эта цветная реакция может быть использована для количественного спектрофотометрического определения препарата. Интенсивность поглощения окрашенного соединения измеряют в максимуме (464 нм).

62.12. Хранят препарат в сухом, защищенном от света месте, учитывая его гигроскопичность и возможность гидролиза.

Кислота пантотеновая играет важную роль в процессах углеводного и жирового обмена, ацетилирования, окисления, образования гормонов и т. д.

Отмечен хороший терапевтический эффект при лечении полиневритов, невралгии, экземы, аллергии и других патологических состояниях, связанных с нарушением обменных процессов, а также при повреждениях эпителия, ранах, ожогах, язвах, воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей.

Назначают внутрь (по 0,1—0,2 г), парентерально (по 1—2 мл 20% раствора) и местно (в виде примочек и полосканий).

Текст-задание

- 62.1. Открытию кислоты аскорбиновой предшествовали установленные ... в ... данные о том, что ... Кислота аскорбиновая содержится в ... Формулу ее изображают дьяко: ... Рациональное название ... Известны ... и ... изомеры кислоты аскорбиновой.
- 62.2. Получить кислоту аскорбиновую можно из ... путем ... Промышленный синтез основан на ... Схема синтеза: ... Препарат кислоты аскорбиновой (...) по физическим свойствам представляет ... ; он растворим в ... и нерастворим в ...
- 62.3. Для испытаний кислоты аскорбиновой важную роль играют ... и .. свойства. В растворах под действием ... она окисляется до ... по схеме: ... Этот процесс используют для ..., он определяет участие кислоты аскорбиновой в ... Кислотные свойства кислоты аскорбиновой обусловлены ... При действии ... растворами щелочей образуются ... по схеме: ...
- 62.4. Установление подлинности и количественного содержания кислоты аскорбиновой по ГФ X основано на ... Взаимодействие с раствором нитрата серебра происходит по схеме: ... с выделением ... Раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола превращается в ... по схеме: ... Аналогично ... свойства кислота аскорбиновая проявляет, взаимодействуя с ...
- 62.5. Количественное определение кислоты аскорбиновой основано на реакции с ..., схема которой: ... Избыток титранта устанавливают путем ... по схеме: ... Определить содержание препарата можно также, применяя метод ... и фотоколориметрические способы, основанные на ...
- 62.6. Хранят кислоту аскорбиновую в .. таре, предохраняя от ... Растворы препарата легко ..., особенно под действием ... Активность при этом ... Стабильность растворов можно повысить путем ...
- 62.7. В организме кислота аскорбиновая, участвуя в ... процессах влияет на ... Недостаток ее вызывает ..., который проявляется в виде ... Назначают в ... целях при ... Вводят внутрь по ..., внутримышечно и внутривенно по ..., сочетая с ... Разовая доза кислоты аскорбиновой должна быть не выше ..., суточная ... (учитывая ее влияние на ..). Кислота аскорбиновая входит в состав ...
- 62.8. Кислота пангамовая является производным ..., она сходна с ... Кислоту пангамовую применяют в виде ... Она содержится в ... и по химической структуре представляет собой ... Синтезируют кислоту пангамовую из ... по схеме: ... Кальция пангамат (...) представляет ... , его формула: ... По свойствам это ... , хорошо растворим в ... Испытания его основаны на ... и реакциях: ... В состав препарата, помимо кальция пангамата, входит ... Хранят кальция пангамат в ... с учетом ... Применяют как средство для ... Назначают внутрь в виде ... по ... Курс лечения ...
- 62.9. Кислота пантотеновая относится к производным ... Она ... распространена в ... почему и названа ..., что означает ... Представляет собой соедине-

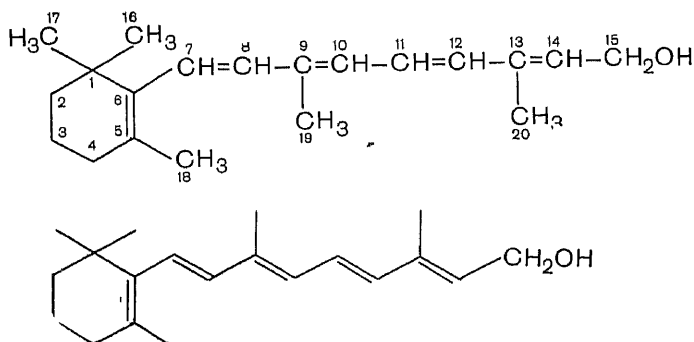
- пие ..., ее формула: ... Может существовать в виде ... изомеров и ..., биологически активен только ...
- 62.10. Способы синтеза кислоты пантотеновой основаны на ... Кальциевую соль получают путем ... по схеме: ... Препарат кальция пантотенат (...) имеет формулу: ..., его рациональное название ... По свойствам это ..., легко растворим в ... и практически нерастворим в ...
- 62.11. Подлинность и содержание препарата можно установить по иону ... и по ... Ион кальция обнаруживают с помощью ... по образованию ... в результате реакции: ... Количественно определяют ... методом, основанным на реакциях ... Пантотенат-ион обнаруживают реакцией ... с последующим образованием ... продукта. Эту реакцию используют для ... путем ...
- 62.12. Хранят препарат в ... месте, учитывая ... Применение кислоты пантотеновой основано на ... Авитаминоза к этому витамину не наблюдалось, так как ... Кислоту пантотеновую назначают при ... Вводят внутрь по ..., парентерально по ... и местно в виде ...

Глава 63. ВИТАМИНЫ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

ЦИКЛОГЕКСЕНИЗОПРЕНОИДНЫЕ ВИТАМИНЫ, ИЛИ РЕТИНОЛЫ

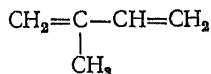
63.1. К этой группе относятся соединения, состоящие из 20 атомов углерода. Их молекулы включают триметилциклогексеновый цикл, связанный с тетраенольной сопряженной цепью, которая оканчивается спиртовой или альдегидной группой.

Ретинол (аксерофтол, витамин А) представляет собой 9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6) — ноатетраен-7,9,11,13-ол-15. Цикл 1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6 известен под названием β-иона. Формула ретинола:

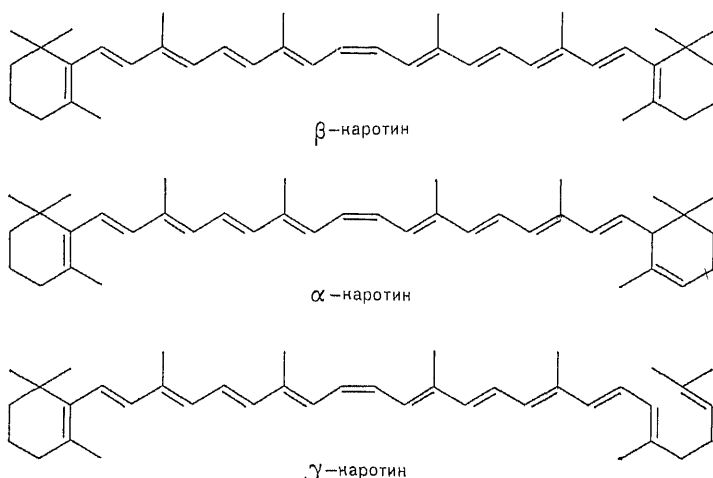


Строение ретинола подтверждено синтезом, в результате которого получено шесть его стереоизомеров. Природный ретинол состоит из полного *транс*-изомера. Известны также *цис*-изомеры, обладающие А-витаминной активностью.

63.2. Ретинол — один из наиболее давно известных витаминов, он получен в 1909 г. из печени рыб. В 1928 г. Эйлер установил существование в некоторых растениях веществ, обладающих провитаминной активностью, т. е. являющихся предшественниками витаминов. Провитаминами А являются α-, β- и γ-каротины. Их общая формула C₄₀H₅₆, а молекулы состоят из восьми остатков изопрена:



По химическому строению каротины характеризуются наличием триметилциклогексениловых циклов, скрепленных между собой цепью из 22 атомов углерода:



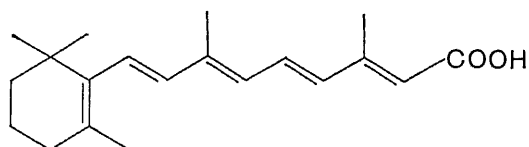
Каротины содержатся в моркови, репе, салате, листьях крапивы и многих других плодах и фруктах. Наличие в их молекулах сопряженных двойных связей обуславливает характерное ярко-желтое окрашивание этих соединений. Попадая в организм человека или животного, каротины под влиянием фермента каротиназы (в кишечнике, печени) превращаются в ретинол.

Наибольшее количество ретинола образуется из β-каротина. Его молекула включает два β-иононовых цикла и, распадаясь на симметричные части, образует две молекулы ретинола. α- и γ-Каротины содержат только по одному β-иононовому циклу (второй соответственно α- или γ-иононовый), поэтому они образуют наполовину меньше ретинола.

63.3. Исследованиями, проведенными в течение последних 25—30 лет, установлено, что в печени рыб, помимо ретинола (витамина А), содержатся и другие вещества, обладающие А-витаминной активностью. В 1947 г. было показано наличие в печени некоторых рыб значительных количеств неовитамина А, представляющего собой *цис*-изомер ретинола. Он несколько менее активен, чем ретинол (на 15%).

Советскими учеными Э. А. Ледерер и В. А. Розановой из рыбьего жира пресноводных рыб был выделен дегидроретинол, отличающийся от ретинола наличием двойной связи в положении 3—4 β-иононового цикла. Активность дегидроретинола в 2—3 раза ниже, чем у ретинола.

В печени кита обнаружен витамин А₃, сходный по активности с ретинолом, но имеющий иной характер УФ-спектра. Путем синтеза было получено соединение, представляющее собой витамин А — кислоту:

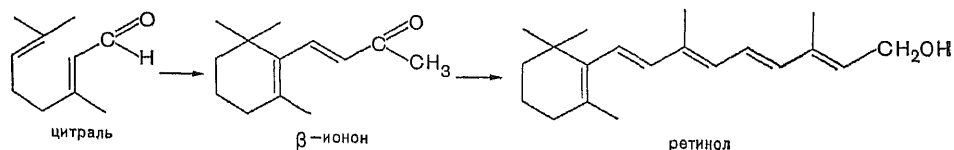


Это вещество отличается от ретинола наличием карбоксильной группы вместо спиртовой и на 1/3 менее активно в биологическом отношении.

63.4. Печень рыб является основным источником получения витаминов комплекса А (ретинолов). Свежую или свежемороженную печень измельчают, гидролизуют 25% раствором едкого натра при 82—85 °С и рН 9,0—10,0. В результате гидролиза разрушается связь ретинола с белками и он извлекается печеночным жиром. Полученный кон-

центрат очищают хроматографическим методом и ретинол извлекают дихлорэтаном. Растворитель отгоняют, а ретинол подвергают перекристаллизации.

Промышленное значение имеет синтетический способ получения ретинола из цитрала. Он основан на последовательном образовании вначале β-иононового цикла, а затем наращивании боковой цепи. Общая схема синтеза:



63.5. В ГФ X включен препарат ретинола ацетат (табл. 131). Он отличается низкой температурой плавления, легкой окисляемостью. Ретинол, как и другие жирорастворимые витамины, практически нерастворим в воде и растворим в органических растворителях и жирных маслах.

Таблица 131

Свойства ретинола ацетата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Retinoli acetas — ретинола ацетат</p> <p><i>транс</i>-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-понадтетраен — 7,9,11,13-ола-15 ацетат (ГФ X, ст. 578)</p>	<p>Белые или бледно-желтые кристаллы со слабым запахом. Чрезвычайно неустойчивы к кислороду воздуха и свету. Температура плавления 53—57 °С</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, хлороформе, эфире и жирных маслах.</p>

63.6. Подлинность ретинола ацетата устанавливают цветной реакцией, основанной на взаимодействии с хлоридом трехвалентной сурьмы в хлороформном растворе. Образуется продукт присоединения, окрашенный в интенсивно синий цвет с максимумом светопоглощения в области 620 нм. С помощью этой цветной реакции не только идентифицируют препарат, но и определяют его количественно спектрофотометрическим или фотоколориметрическим методом.

ГФ X для количественного определения и установления доброкачественности ретинола ацетата рекомендует спектрофотометрию в УФ-области. Для определения используют раствор точной навески анализируемого препарата в абсолютном спирте. Светопоглощение раствора измеряют при длине волны 326 нм.

63.7. Хранят ретинола ацетат (ввиду легкой окисляемости) в запаянных в токе азота ампулах, при температуре не выше +5 °С, предохраняя от действия света. Растворы ретинола ацетата в масле хранят по списку Б в заполненных доверху, хорошо укупореженных склянках оранжевого стекла. Склянки содержат в защищенном от света месте, при температуре не выше 10 °С. В идентичных условиях следует хранить и рыбий жир.

63.8. Ретинол и другие вещества, обладающие А-витаминной активностью, способствуют нормальному обмену веществ, росту и развитию организма, нормальной функции органа зрения, слезных, потовых, саль-

ных желез, повышают устойчивость к инфекциям. Вот почему витамин А называют также антиксерофтальмическим, антиинфекционным витамином, защищающим эпителий.

Показаниями к применению являются А-авитаминоз, гиповитаминоз, инфекционные и простудные заболевания, поражения и заболевания кожи, заболевания глаз и органов пищеварения. Профилактическая доза витамина А для взрослого человека 1,5 мг (5000 МЕ) в сутки, лечебная доза до 10 мг (33 000 МЕ), но не выше 30 мг (чтобы не допустить гипervитаминоза).

Назначают ретинола ацетат в виде различных лекарственных форм (драже, гранулы, раствор в масле) внутрь, внутримышечно и местно.

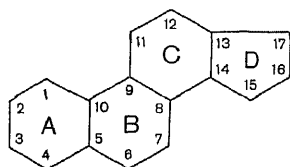
ЦИКЛОГЕКСАНОЛ-ЭТИЛЕНГИДРИНДАНОВЫЕ ВИТАМИНЫ, ИЛИ КАЛЬЦИФЕРОЛЫ

63.9. В 20-х годах XIX века польский врач Гульдчинский впервые установил, что дети, больные рахитом, излечиваются при облучении солнечными лучами или светом кварцевой лампы. Век спустя в 1924 г. было обнаружено, что после облучения ультрафиолетовыми лучами некоторые животные или растительные продукты начинают проявлять антирахитические свойства. Указанные исследования явились предпосылкой открытия витаминов группы D, которые известны также под названием кальциферолов, или антирахитических витаминов.

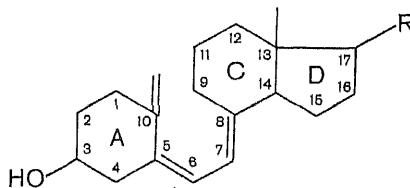
К настоящему времени открыто несколько витаминов группы D: D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇. В качестве лекарственных средств практическое значение имеют витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол). Они сходны друг с другом по химической структуре, физико-химическим свойствам и действию на организм.

Природные витамины D₂ и D₃ содержатся в небольших количествах в яичном желтке, икре, сливочном масле, молоке. Значительные количества этих витаминов сопутствуют ретинолу в печени и жировой ткани рыб (главным образом трески) и морских животных. При ультрафиолетовом облучении (в определенных дозах) содержание витаминов группы D в этих продуктах повышается.

63.10. По химической структуре кальциферолы являются производными 6-(3 α -окси-10-метилениклогексан-5-илен)-7-(13 β -метилгидриндан-8-илен)-этана, имеющими в положении 17 алифатический разветвленный радикал из 8—10 атомов углерода. Строение кальциферолов генетически связано со структурой стероидов, являющихся производными циклопентанофенантрена. Отличаются эти две группы соединений тем, что у кальциферолов разомкнут цикл В:



циклопентанофенантрен



общая формула кальциферолов

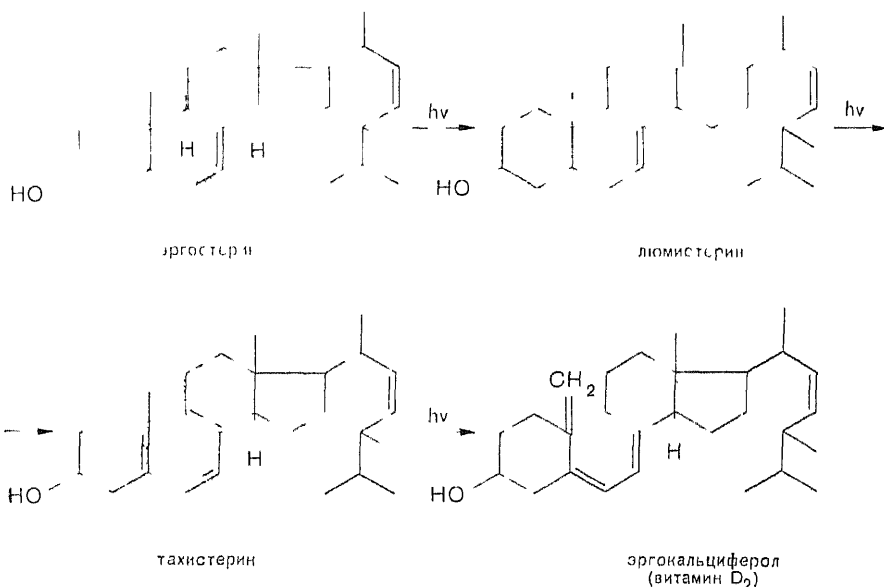
Кольца А и С соединены между собой этиленовым мостиком с двумя экзоциклическими двойными связями, обуславливающими *цис*-*транс*-изомерию. Природные кальциферолы имеют *транс*-конфигурацию. В цикле А имеется гидроксильная и метиленовая группы. Последняя входит в характерную ненасыщенную систему, состоящую из трех сопряженных двойных связей, наличие которых придает ряд характерных физических и химических свойств кальциферолам.

Кальциферолы (витамины D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇) отличаются друг от друга структурой радикала R (в положении 17), который может содержать двойную связь в положении 22, а также метильную или этильную группы в положении 24.

63 11. Основным природным витамином является холекальциферол. Он может быть выделен из жира печени тунца или палтуса после отделения от жира и ретинола. Дальнейшую очистку осуществляют путем хроматографической адсорбции на окиси алюминия, удаления стерипов, этерификации с 3,5-динитробензойной кислотой, хроматографической очистки полученного эфира, его гидролиза и кристаллизации свободного от примесей холекальциферола.

Такой способ выделения и очистки является весьма трудоемким. Менее сложен путь получения веществ, обладающих D-витаминной активностью, из природных стеринов, которые представляют собой своеобразные провитамины кальциферолов Провитаминные стерины (эргостерин, 7-дегидрохолестерин) подвергают фотоизомеризации (реакции фотолиза)

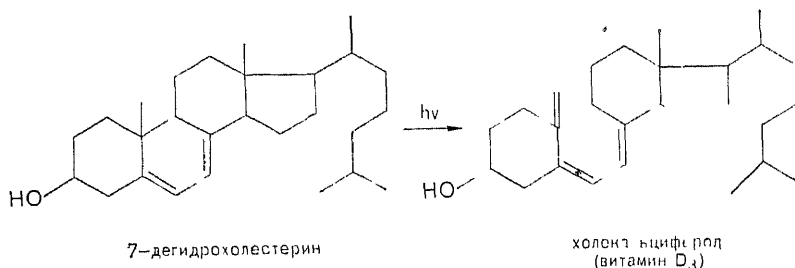
Так, в частности, провитамином эргокальциферола является эргостерин, который получают экстракцией из дрожжей Дешевым источником эргостерина является мицелий — отход производства пенициллина, содержащий около 0,5% стеринов При облучении (фотолизе) эргостерина ультрафиолетовыми лучами определенной длины волны образуется ряд продуктов, в том числе эргокальциферол.



63 12 Выход эргокальциферола зависит от условий проведения фотолиза источника облучения, продолжительности фотолиза, длины волны, растворителя и т. д. Для фотолиза используют спектр УФ-излучения в области 255—310 нм (аргоно-ртутно-кварцевые лампы).

Длительное облучение приводит к потере витаминной активности и образованию токсичных продуктов токсистерина и супрастеринов. Поэтому необходимо соблюдение строгого режима проведения процесса фотолиза. Конечные продукты фотолиза вследствие сложности протекающего процесса неидентичны и обычно состоят из непрореагировавшего эргостерина и смеси эргокальциферола (40%), люмистерина, тахистерина и содержат около 5% переоблученных веществ

Аналогичным путем получают витамин D₃ (холекальциферол), про-витамином которого является 7-дегидрохолестерин



Эта схема лежит в основе как синтеза, так и биосинтеза холекальциферола из холестерина.

63.13. Большинство применяемых в медицине лекарственных форм витамина D содержат эргокальциферол (драже по 500 МЕ, растворы в спирте 0,5% и в масле 0,125%). По физическим свойствам он сходен с ретинолом и другими жирорастворимыми витаминами (табл. 132).

Таблица 132

Свойства эргокальциферола

Назначение препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Ergocalciferolum — эргокальциферол</p> <p>24-Метил-9,10-секохолеста-5,7,10(19), 22-тетраен-3β-ол</p>	<p>Бесцветное кристаллическое вещество, неустойчиво к действию света, кислорода воздуха и других окисляющих реактивов. Температура плавления 115—118 °С. Удельное вращение от +79,5 до +83,5° (1,6% раствор в ацетоне)</p>	<p>Нерастворим в воде, растворим в спирте, эфире, хлороформе, растительных маслах</p>

В ГФ X включена статья на раствор эргокальциферола в масле 0,125% (Solutio Ergocalciferoli oleosa 0,125%), представляющий прозрачную маслянистую жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета.

63.14. Реактивом для обнаружения эргокальциферола, как и в случае ретинола, служит раствор хлорида трехвалентной сурьмы. Однако результаты реакции различны: ретинол образует синее окрашивание, а эргокальциферол — оранжево-желтое. ГФ X рекомендует при выполнении реакции на эргокальциферол добавлять к реактиву 2% ацетил хлорида; в этом случае появляется оранжево-розовое окрашивание. Эта цветная реакция используется ГФ X для испытания подлинности, обнаружения примесей (с использованием тонкослойной хроматографии), а также для фотоэлектроколориметрического определения эргокальциферола после его извлечения эфиром из масляного раствора.

63.15. Эргокальциферол и его лекарственные формы необходимо хранить по списку Б, в герметически закупоренных, доверху заполненных склянках оранжевого стекла, в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 10 °С. Такие условия хранения необходимы в связи с тем, что кислород воздуха легко окисляет кальциферолы, а

свет постепенно разлагает их до образования токсичных продуктов (токсистерина и супрастеринов).

Витамины группы D регулируют обмен фосфора и кальция в организме, являются специфическими средствами против рахита. Основное количество витаминов группы D образуется в коже. С целью профилактики применяют внутрь по 0,0125 мг (500 МЕ) эргокальциферола. Для лечения рахита назначают по 10 000—15 000 МЕ ежедневно в течение 30—60 дней.

Витамины группы D являются эффективным средством для лечения всех форм волчанки и некоторых других заболеваний кожи и слизистых; их применяют при костных заболеваниях, связанных с нарушением кальциевого обмена, некоторых формах туберкулеза и др.

Витамины группы D отличаются кумулятивным эффектом и явлениями гипоксикации при гипервитаминозе. Высшая суточная доза витаминов группы D для взрослых 100 000 МЕ.

Текст-задание

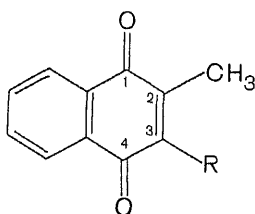
- 63.1. К ретинолам или ... витаминам относятся соединения, состоящие из ..., их молекулы включают Ретинол или ... представляет собой ..., формулу его изображают двояко: ... Синтетически получено ... изомеров ретинола. Природный ретинол является .. изомером, известны также ...
- 63.2. Ретинол получен в ..., а в ... установлено существование провитаминов А или ..., являющихся Их общая формула: ..., они включают ... остатков: ... Молекулы каротинов содержат ... циклы, скрепленные цепью из ... атомов ..., в которой ... связей. Формулы α -, β - и γ -каротина: ... Каротины содержатся в ... и обуславливают ... окрашивание, благодаря наличию в молекуле ... Попадая в организм ..., они превращаются в ... под влиянием ... Наибольшее количество ретинола образуется из ..., так как ... Предполагают, что накопление ретинола в ... связано с ...
- 63.3. Установлено существование в печени рыб веществ ... Неовитамин А, обнаруженный в ..., представляет собой ..., его активность ... Дегидроретинол, выделенный ..., отличается от ретинола ..., его активность ... Витамин А₃ сходен с ретинолом по ..., но имеет ... Получена ... путем витамин А кислота, формула которой: ..., ее активность ...
- 63.4. Основной источник получения ретинола ... Способ получения заключается в ... Очистку осуществляют путем ... Синтез ретинола можно осуществить из ... по схеме: ...
- 63.5. В ГФ X включен ... (...), его формула: ..., рациональное название ... Препарат представляет ..., он отличается ... Подобно ... он практически нерастворим в ..., растворим в ...
- 63.6. Подлинность ретинола ацетата устанавливают ... реакцией, основанной на ... Эту реакцию используют также для ... ГФ X рекомендует для ... метод ... Количественно препарат определяют ... после растворения в ... при длине волны ...
- 63.7. Хранят ретинол ацетат в виде ... в ... ампулах, при температуре ..., предохраняя от ... Растворы препарата в ... хранят по списку ... в ... склянках, в ... месте, при температуре ... Аналогично хранят ...
- 63.8. Ретинол и другие вещества, обладающие ... активностью, играют важную роль в ... Они способствуют ... Поэтому витамин А называют ... Применяют эти вещества при ... Профилактическая доза ..., лечебная доза ..., но не выше ..., так как возможен ... Назначают ретинола ацетат в виде ..., вводят ...
- 63.9. В ... годах ... века ... врач ... установил, что детей, больных рахитом, можно излечить путем ... В ... было установлено, что для проявления ... свойств достаточно облучать ... Витаминами группы D называют также ... Из известных витаминов этой группы ... медицинское применение имеют ... Природные витамины D₂ и D₃ содержатся в ..., они сопутствуют ... в ... Количество этих витаминов увеличивается при ...
- 63.10. Кальциферолы являются производными ..., имеющими в положении 17 ... радикал из ... Строение кальциферолов сходно со структурой ... Отличаются они ... Формулы этих соединений: ... Структура кальциферола характеризуется наличием циклов ... и функциональных групп ... Этиленовый мостик между ... обуславливает ..., а три сопряженные ... придают кальциферолам ... Друг от друга кальциферолы отличаются структурой радикала ..., который может содержать ...
- 63.11. Основным природным витамином является ... Его можно получить из ... после отделения от ... Затем очистку производят путем ... Такой способ отличается ... Менее сложен путь получения кальциферолов из ..., которые подвер-

- гают ... Провитамин эргокальциферола является ..., последний получают из ... или ... При облучении эргостерина ... образуется ... в том числе ... по схеме: ...
- 63.12 Выход эргокальциферола зависит от ... Длительное облучение приводит к ... и образованию ... Поэтому необходим ... Конечные продукты фотолиза состоят из ... Холекальциферол получают из ... Последний подвергают ... до получения ... по схеме: ... Эта схема лежит в основе ... и ...
- 63.13. В медицине применяют лекарственные формы эргокальциферола Формула эргокальциферола: ..., его рациональное название Он сходен по физическим свойствам с ... и представляет собой ..., нерастворим в ..., растворим в В ГФ X включена статья на раствор эргокальциферола в ... (...), представляющий собой
- 63.14. Реактивом на эргокальциферол, так и в случае ... служит ... Однако в результате реакции образуется ГФ X рекомендует выполнять испытание в присутствии ..., при этом получается Данную цветную реакцию используют для ... после предварительного
- 63.15. Эргокальциферол и его ... необходимо хранить по списку ... в ... склянках, в ... месте, при температуре Такие условия необходимы, так как кислород воздуха ..., а свет Витамины группы D регулируют в организме ..., являются ... средствами против ... Основное количество кальциферолов образуется в С целью профилактики применяют ... по ... эргокальциферола, а для лечения рахита его назначают по ... в течение Витамины группы D являются средствами для лечения ... Эта группа веществ обладает ... эффектом и явлениями ... при Высшая суточная доза кальциферолов

Глава 64. ВИТАМИНЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА (ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТОХИНОНА)

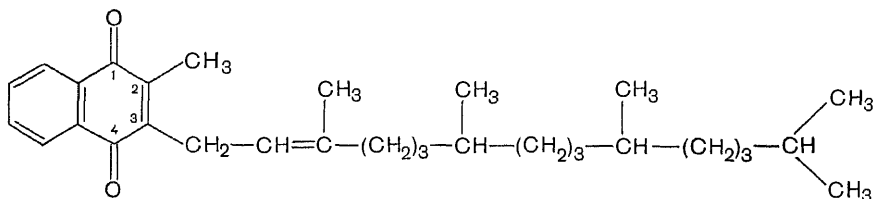
ПРИРОДНЫЕ ВИТАМИНЫ ГРУППЫ К

64.1. К производным нафтохинона относится группа веществ, обладающих К-витаминной активностью. Впервые в 1929 г. в опытах на цыплятах было установлено существование вещества, предохраняющего от геморрагии (точечных кровоизлияний). Это вещество было названо «антигеморрагическим витамином», или витамином К. Позднее установили, что К-витаминной активностью обладает несколько веществ. Они являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона и имеют общую формулу:



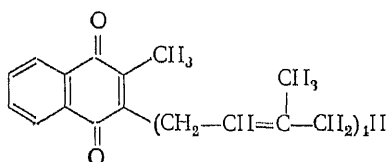
В зависимости от химической структуры природные витамины группы К условно делят на две группы: филлохиноны и менахиноны.

Филлохинон (витамин K_1) по химической структуре представляет собой 2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон. В положении 3 (радикал R) он содержит одну частично насыщенную изопреноидную цепь из 20 углеродных атомов:

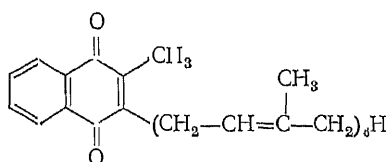


Филлохинон широко распространен в природе, главным образом в зеленых частях растений (об этом свидетельствует его название). Он содержится в листьях люцерны, шпината, цветной капусте, хвое, зеленых томатах, конопле и т.д.

64.2 Менахиноны (витамины К₂) имеют в основе структуры молекулы тот же 2-метил-1,4-нафтохинон, но отличаются от филлохинона строением боковой цепи (радикала R). Последняя состоит из различного числа частично насыщенных изопреноидных звеньев (для отличия друг от друга витаминов К₂ в скобках указывают количество углеродных атомов в боковой цепи)



менахинон 4, или витамин К₂(20)
(2 метил-3-дигенарил-1,4-нафтохинон)



менахинон 6, или витамин К₂(30)
(2 метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохинон)

Менахинон-7 и менахинон-9 имеют соответственно семь и девять звеньев в боковой цепи.

Менахиноны являются продуктами жизнедеятельности бактерий, в том числе содержащихся в кишечнике животных, их продуцируют также различные микроорганизмы. Менахинон-6 и менахинон-7 выделены из гниющей рыбной муки.

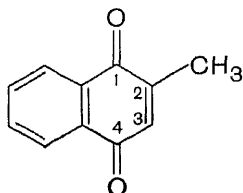
Наличие в молекулах природных витаминов К ненасыщенных связей обуславливает желтую окраску. Они различаются температурой плавления, так у филлохинона она -20 °С, а у менахинона-7 +53,5—54,5 °С. Все природные витамины К практически нерастворимы в воде и, как правило, легко растворимы в органических растворителях.

Родство этих веществ в химическом строении подтверждается сходством УФ-спектров поглощения, характер которых не зависит от количества изопреноидных звеньев в молекуле.

Природные витамины К поступают в организм с растительной пищей и частично синтезируются микрофлорой кишечника. В виде препаратов их в медицине не используют.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ВИТАМИНОВ К

64.3. Исследования зависимости между химической структурой и биологической активностью позволило сделать заключение о том, что структурной основой веществ с К-витаминной активностью является 2-метил-1,4-нафтохинон.



Было установлено, что это соединение, названное витамином К₃, или менадином, отличается от природных витаминов К отсутствием боковой цепи в положении 3. Оно в 3 раза более активно, чем филлохинон.

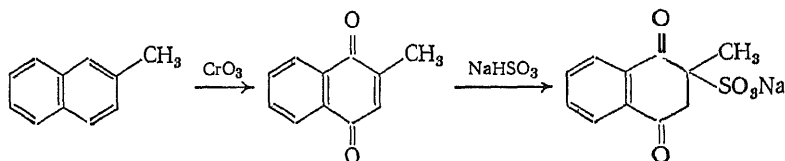
Однако в больших дозах менадион имеет довольно значительную токсичность.

Менадион представляет собой кристаллическое, мало растворимое в воде вещество лимонно-желтого цвета с тонким характерным запахом, жгучим вкусом. Характеризуется раздражающим действием на кожу и верхние дыхательные пути.

Простота химической структуры менадиона, его высокая биологическая активность привлекли внимание исследователей. Ими были предприняты попытки создания аналогов менадиона, которые, сохранив его высокую К-витаминную активность, отличались бы минимальной токсичностью и хорошей растворимостью в воде.

Такой водорастворимый аналог был в 1947 г. синтезирован одновременно акад. А. А. Шмуком и акад. А. В. Палладиным с сотрудниками в различных лабораториях. Препарат был назван викасолом (сокращенное от «Vitaminum K solubile»).

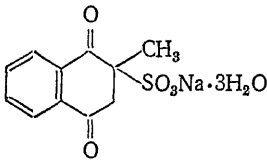
Синтез викасола осуществляют из β-метилнафталина, который является продуктом производства коксохимической промышленности. Метилнафталин окисляют хромовым ангидридом до 2-метил-1,4-нафтохинона (менадиона). Последний переводят в растворимое состояние путем введения гидрофильной сульфогруппы. Схема синтеза:



64.4. По физическим свойствам фармакопейный препарат викасол подобен другим соединениям с гидрофильными группами (табл. 133).

Т а б л и ц а 133

Свойства викасола

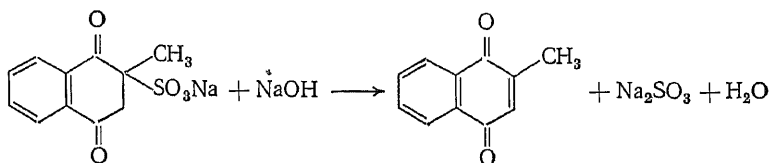
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Vikasolum — викасол  2,3-Дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия (ГФ X, ст. 729)	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха	Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, очень мало растворим в эфире

В водных растворах викасол образует равновесные системы, состоящие из 2-метил-1,4-нафтохинона и бисульфита натрия.

Подлинность викасола по ГФ X устанавливают путем обнаружения иона натрия (по окрашиванию бесцветного пламени в желтый цвет), по выделению сернистого газа при действии концентрированной серной кислоты (за счет разрушения сульфоната натрия).

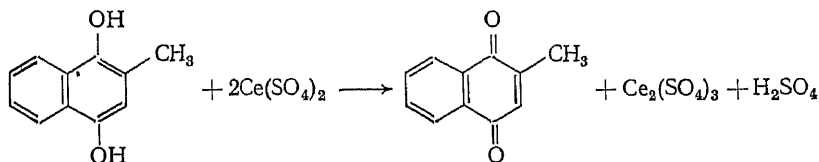
Для испытания подлинности и количественного определения используют реакцию разрушения викасола в щелочной среде. Сущность

этого процесса заключается в образовании сульфита натрия и 2-метил-1,4-нафтохинона:



В результате этой реакции выпадает осадок, который извлекают хлороформом, очищают от примесей и устанавливают температуру плавления полученного 2-метил-1,4-нафтохинона (104—107°C), подтверждая таким образом подлинность викасола.

64.5. В количественном анализе викасола эта реакция используется для определения весовым методом содержания 2-метил-1,4-нафтохинона (ГФ IX). В ГФ X модифицирован способ количественного определения извлеченного из навески 2-метил-1,4-нафтохинона. Его восстанавливают цинковой пылью (в присутствии соляной кислоты) до 1,4-диокси-2-метилнафталина, который затем титруют 0,1 н. раствором сульфата церия в присутствии индикатора *o*-фенантролина. Сульфат церия вновь окисляет 1,4-диокси-2-метилнафталин в кислой среде до 2-метил-1,4-нафтохинона:



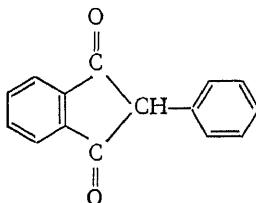
Избыток титрованного раствора сульфата церия изменяет красную окраску индикатора в зеленую.

Хранят викасол по списку Б в хорошо укупленной таре, предохраняющей от действия света.

64.6. Применяют викасол как препарат группы витамина К в качестве специфического лечебного средства при кровоточивости, связанной с пониженным содержанием протромбина в крови. Назначают также при желтухах, острых гепатитах, капиллярных и других кровотечениях, в предоперационный период, перед родами. Вводят внутрь по 0,015—0,03 г или внутримышечно по 1 мл 1% раствора.

Высшие дозы: внутрь — разовая 0,03 г, суточная 0,06 г, внутримышечно — разовая 0,015 г, суточная 0,03 г.

В медицине находят широкое применение препараты авитаминов К, в частности дикумарин и неодикумарин (стр. 266). К этой же группе антикоагулянтов непрямого действия относится производное 2-фенилиндандиона-1,3 — препарат **фенилин** (Phenylinum):



Текст-задание

64.1. К производным нафтохинона относятся ... В 1929 г. было установлено существование вещества ..., которое назвали ... Позже были открыты ..., необходимые организму для ... Витамины группы К имеют общую формулу: ..., т. е.

- содержат в основе структуры: ... В зависимости от строения их условно делят на ... Филлохинон, или ... по химической структуре представляет ..., его формула: ... Он отличается наличием в положении 3 ... Филлохинон ... распространен в ... Он содержится главным образом в ...
- 64.2. Менахиноны, или ... имеют в основе структуры ..., по отличаются от филлохинона ... Боковая цепь их молекулы содержит ... Различаются менахиноны по ... При написании их формул указывают ... Менахиноны являются продуктами жизнедеятельности ..., их выделяют из ... Филлохинон и менахиноны отличаются друг от друга ..., но идентичны по ..., которая обусловлена ... Витамины группы К нерастворимы в ..., легко растворимы в ... Сходство в химической структуре подтверждается ... В организм витамины К поступают с ..., частично синтезируются ...
- 64.3. Исследование зависимости между ... позволило установить, что, структурной основой ... является ..., формула которого: ... Это вещество было названо ... или ... Оно отличается от природных витаминов ..., в ... раза активнее ..., но и более ... Менадион представляет собой ... и характеризуется ... Были приняты попытки создания ..., которые отличались бы ... Такой ... аналог был получен ... в ... Препарат назван ..., что означает ... Синтез викасола осуществляют из ... по схеме: ...
- 64.4. Препарат викасол (...) имеет формулу: ..., его рациональное название ... По физическим свойствам он подобен ... и представляет ... В ... растворах образует ... Подлинность по ГФ X устанавливают, обнаруживая ион ... по ... и ... по выделению ... при действии ... Для испытания подлинности и определения викасола используют реакцию ..., схема которой: ... Сущность этой реакции заключается в ..., осадок ... извлекают ..., затем ... и устанавливают ..., подтверждая ...
- 64.5. Количественное определение викасола выполняют ... методом по содержанию ..., используя реакцию ... В ГХ X описан способ, основанный на ... химизм которого: ... (индикатор ...). Хранят викасол по списку ... в ... таре, предохраняя от ...
- 64.6. Применяют викасол как ... в качестве ... средства при ... Назначают также при ... Вводят ... по ... или ... по ... Высшие дозы внутрь ..., внутримышечно ... Широко применяют препараты антивитаминов К, в частности ... Последние представляют собой ... К этой же группе ... относится ... (...), его формула: ...

Глава 65. ВИТАМИНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМАНА

ТОКОФЕРОЛЫ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ Е)

65.1. В 1936 г. Эвансом из масла пшеничных зародышей было выделено вещество, названное «Х-фактором», которое способствовало излечиванию животных, страдающих некоторыми формами бесплодия. Впоследствии это вещество было названо витамином Е, или токоферолом (несущим деторождение), а затем установлено, что Е-витаминной активностью обладает группа веществ — токоферолов.

Токоферолы содержатся в растительных маслах (кукурузном, соевом, хлопковом, льняном, арахисовом, облепиховом и др.), а также в зеленых частях растений, особенно в молодых ростках злаков. Наиболее значительные количества токоферолов (25—30 мг) находятся в масле пшеничных зародышей. Витамины группы Е имеются в небольших количествах в молоке, сливочном масле, яичных желтках, мясе, жирах.

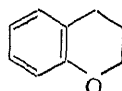
Источником получения токоферолов служит масло зародышей пшеницы или кукурузы, которое подвергают гидролизу, а неомыляемый остаток (около 5%) растворяют в спирте, хлороформе или дихлорэтаноле. Затем растворитель удаляют, остаток растворяют в ацетоне или метилом спирте, при —10 °С выкристаллизовывают стерины. Остаток стеринов осаждают дигитонином. Смесь токоферолов очищают и разделяют хроматографическим методом.

65.2. К настоящему времени выделены из природных источников или получены синтетическим путем семь различных веществ, обладающих Е-витаминной активностью (токоферолов). По химическому строению они представляют собой производные хромана (бензо-γ-дигидропи-

рана), который включает ядро бензола, конденсированное с гидрированным ядром γ -пирана:

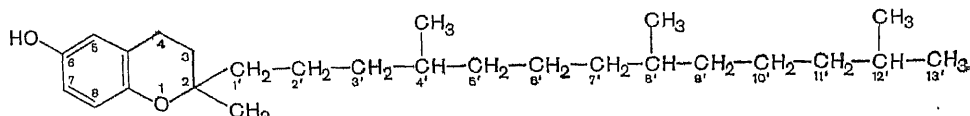


γ -пиран

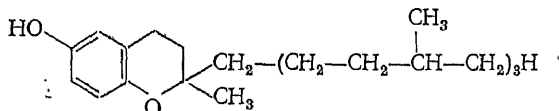


хроман
(бензо- γ -дигидропиран)

Основой химической структуры всех семи токоферолов является токол, представляющий собой 2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-оксихроман:



Боковую цепь в формулах токоферолов обычно пишут сокращенно:



Отличаются токоферолы количеством метильных групп, которые располагаются в положениях 5, 7 и 8 (табл. 134).

Таблица 134

Расположение метильных групп в молекулах токоферолов

Название токоферола	Положение		
	5	7	8
α -Токоферол	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₃
β -Токоферол	—CH ₃		—CH ₃
γ -Токоферол		—CH ₃	—CH ₃
ζ -Токоферол	—CH ₃	—CH ₃	
8-Метилтокол (δ -токоферол)			—CH ₃
5-Метилтокол (ε -токоферол)	—CH ₃		
7-Метилтокол (η -токоферол)		—CH ₃	

Количество метильных групп в молекуле токоферола оказывает существенное влияние на биологическую активность. α -Токоферол, содержащий три метильные группы, полностью замещающих бензольное ядро, имеет наибольшую активность.

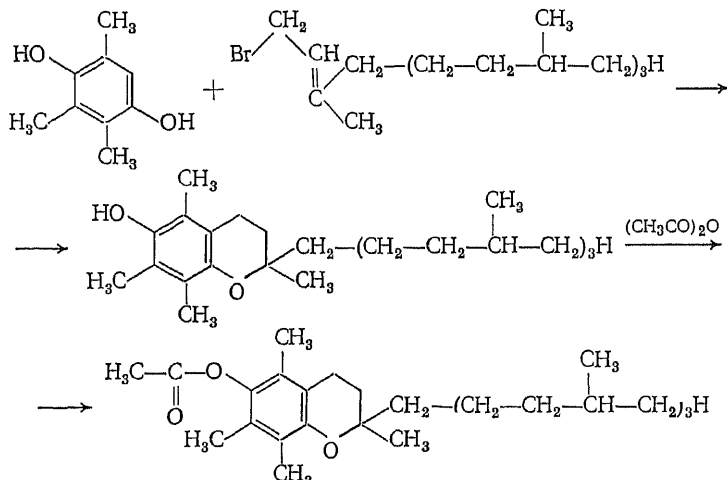
В отличие от витаминов группы К на активность токоферолов оказывает влияние боковая цепь. Замена фитольного радикала другим, укорочение или полное удаление боковой цепи ведет к полной потере активности.

65.3. По физическим свойствам все токоферолы представляют собой прозрачные маслянистые жидкости светло-желтого цвета. Как и другие жирорастворимые витамины, они нерастворимы в воде, хорошо растворимы в хлороформе, эфире, хуже в спирте и ацетоне, имеют очень сходные УФ-спектры поглощения.

α -Токоферол чувствителен к ультрафиолетовому свету, под влиянием которого окисляется. Однако он устойчив к нагреванию (даже до 200 °С), действию минеральных кислот (при нагревании до 100 °С), очень медленно взаимодействует с едкими щелочами. Токоферолы являются наименее лабильными веществами среди витаминов.

Благодаря наличию в молекуле фенольного гидроксила токоферолы легко образуют сложные эфиры с различными неорганическими и органическими кислотами (фосфорной, уксусной, пропионовой, янтарной, бензойной, никотиновой и др.)

65.4 Фармакопейным препаратом является α токоферола ацетат. Получают его конденсацией триметилгидрохинона и бромистого фитиля с последующим ацетилизированием образовавшегося токоферола



По физическим свойствам токоферола ацетат отличается от препаратов других жирорастворимых витаминов (ретинола ацетата, кальциферола) тем, что представляет собой маслянистую жидкость. Однако по растворимости все эти препараты сходны между собой (табл. 135).

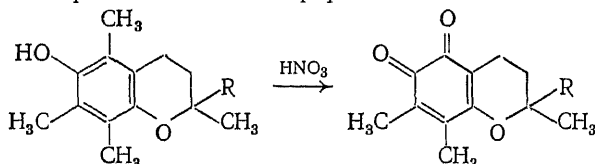
65.5 0,01% раствор препарата в абсолютном спирте имеет характерный удельный показатель поглощения (42—47) при длине волны 285 нм. Эту константу используют для идентификации препарата.

Таблица 135

Свойства токоферола ацетата

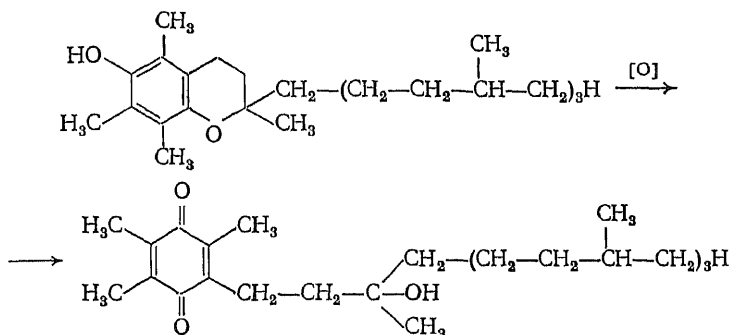
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Тосopheroli acetat — токоферола ацетат</p> <p>6-Ацетокси 2,5,7,8-тетра-метил 2 (4',8',12'-триметил-тридецил)-хроман (ГФ X, ст. 695)</p>	<p>Светло желтая прозрачная вязкая маслянистая жидкость со слабым запахом. На свету окисляется и темнеет. Показатель преломления 1,4960—1,4985.</p>	<p>Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, очень легко растворим в эфире, ацетоне, хлороформе и растительных маслах.</p>

Для испытаний токоферолов широко используют реакции окисления. Химическая структура продуктов окисления и их окраска зависят от характера окислителя. Так, например, при действии азотной кислоты происходит образование *o*-токоферилхинона.



Эта реакция использована ГФ X для испытания подлинности токоферола ацетата. Происходит образование красно-оранжевого окрашивания при нагревании препарата на водяной бане с дымящей азотной кислотой (до температуры 80 °С).

Под действием таких окислителей, как соли четырехвалентного церия, трехвалентного железа, происходит процесс окисления токоферола до α-, л-токоферил-хинона, образование которого обуславливает желтое окрашивание:



Этот химический процесс используют для количественного определения токоферола ацетата по ГФ X. Определение основано на кислотном гидролизе (путем кипячения с обратным холодильником в присутствии серной кислоты). Затем выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (индикатор дифениламин).

Для определения токоферола в лекарственных формах, растительных маслах и других продуктах широко применяют фотоколориметрические методики, основанные на различных цветных реакциях.

65.6. Учитывая воздействие ультрафиолетовых лучей на токоферола ацетат, количественное определение во всех случаях выполняют, защищая титруемый раствор от действия прямых солнечных лучей.

Влияние УФ-лучей необходимо учитывать и при хранении препарата. Хранят токоферола ацетат в герметически закрытых, заполненных доверху банках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

Витамины группы E являются активными противooksидательными средствами (антиоксидантами). Легко окисляясь сами, они предохраняют от окисления другие вещества, участвуя также в окислительно-восстановительных реакциях организма.

Применяют токоферола ацетат в виде растворов в масле 5%, 10%, 30% (Solutio Tocopheroli acetatis oleosa 5%, 10%, 30%) для приема внутрь и внутримышечного введения. Назначают при заболеваниях нервно-мышечной системы, атеросклерозе, заболеваниях периферических сосудов, угрожающем аборте, нарушении функции половых желез у мужчин, при заболеваниях кожи по 15—100—300 мг в сутки в зависимости от характера заболевания.

ФЛАВАНОИДЫ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ P)

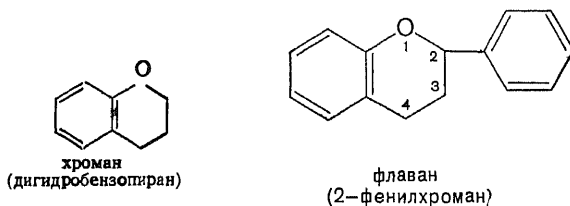
65.7. Аскорбиновая кислота в ряде случаев оказывает лечебное и профилактическое действие только в присутствии других веществ, которые были названы витаминами C₂. Последние влияют на проницаемость и хрупкость капилляров, окислительно-восстановительные процессы. Их недостаток в организме вызывает точечные кровоизлияния, нарушения обменных процессов. В настоящее время эти вещества именуют витаминами группы P (витаминами проницаемости). Наиболее

активно витамины группы Р действуют в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Витамины группы Р содержатся во многих растениях, главным образом в плодах шиповника, цитрусовых, незрелых грецких орехах, ягодах черной смородины, рябине, зеленых листьях чая, винограде, гречихе и других плодах. Значительно меньше их в овощах и очень мало в продуктах животного происхождения.

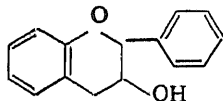
К группе витаминов Р относится большая группа веществ — флаваноидов, которые распространены в природе либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов.

65.8. По химическому строению флаваноиды представляют собой производные флавана (2-фенилхромана), содержащего в молекуле конденсированную систему хроман (дигидробензо-γ-пиран) и связанное с ним бензольное ядро (в положении 2):

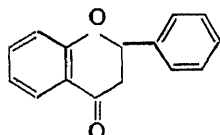


Производные флавана, обладающие Р-витаминной активностью, по химической структуре можно классифицировать на следующие группы.

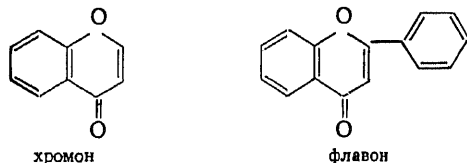
Катехины, или 3-оксипроизводные флавана:



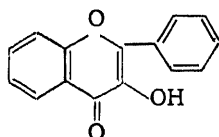
Флаваноны, или производные 4-оксофлавана (4-оксо-2-фенилхромана):



Флавоны — производные 2,3-дегидрофлавана или 2-фенилхромона:



Флаванолы, или 3-оксизамещенные флавонов:



Известны и другие вещества, обладающие Р-витаминной активностью: производные халконов, кумарина, галловой кислоты и т. д.

65.9. Применяемые в медицинской практике Р-витаминные препараты можно разделить на две группы.

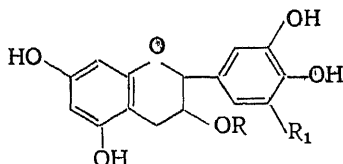
К первой группе относятся препараты, содержащие сумму веществ, полученные из растительного сырья: листьев чайного растения, цитрусовых, плодов аронии черноплодной, плодов шиповника.

Вторую группу составляют вещества однородного химического состава, например рутин, кверцетин и др.

В наиболее широких масштабах осуществляют производство витамина Р из листьев чайного растения. Его получают из огрубевших листьев чая, которые не используются в чайной промышленности.

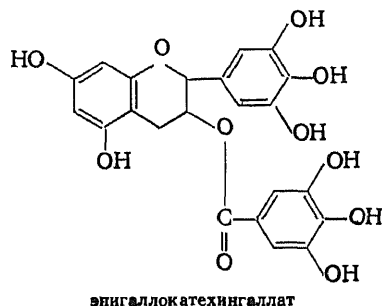
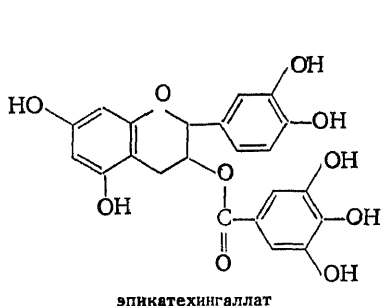
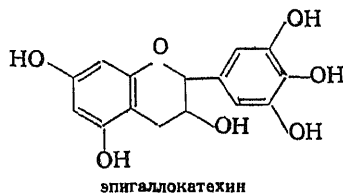
Полученный препарат представляет собой аморфный порошок зеленовато-желтого цвета, горьковато-вяжущего вкуса. Он растворим в воде и спирте.

Витамин Р из чайного растения содержит до 90% катехинов, сходных по химической структуре с общей формулой:



где R=H или остаток галловой кислоты, а R₁=H или OH.

К числу катехинов чайного листа относятся эпикатехин, эпикатехингаллат, эпигаллокатехин, эпигаллокатехингаллат:



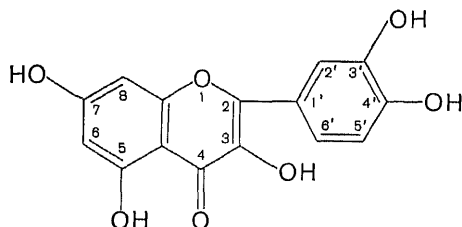
65.10. Для испытаний препаратов витамина Р из чайного листа широко используют различные цветные реакции, характерные для фенольных гидроксидов в молекулах катехинов. Катехины образуют окрашенные продукты с ионом трехвалентного железа (зелено-черное окрашивание), с концентрированной соляной кислотой (красный осадок), с раствором ванилина в соляной кислоте (малиновое окрашивание). Взаимодействуя с солями диазония, катехины образуют моно- и бисазокрасители.

Хранят препарат витамина Р из листьев чайного растения в герметически укупоренных склянках, в защищенном от света месте.

Применяют препараты витамина Р внутрь для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза Р, а также для лечения заболеваний, связанных с нарушением проницаемости сосудов и поражений капилляров.

65.11. Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, в ГФ Х включен препарат рутин (табл. 136).

С точки зрения химического строения рутин относится к гликозидам и представляет собой 3-рамногликозид кверцетина. Сахарная часть его молекулы — дисахарид включает D-глюкозу и L-рамнозу. Агликоном является кверцетин, который в виде индивидуального вещества применяют как препарат с Р-витаминной активностью.



Кверцетин представляет собой 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоны.

65.12. Рутин содержится в различных растениях, по источнику его получения служит зеленая масса гречихи, из которой выделяют 1,5—6% рутина. Извлекают рутин водой, затем отделяют белки путем осаждения и препарат перекристаллизовывают. При получении следует учитывать, что рутин в кислой среде, особенно при нагревании, легко гидролизуется с образованием кверцетина, рамнозы и глюкозы.

Фармакопейный препарат рутин (табл. 136) по внешнему виду легко отличается от других препаратов.

Т а б л и ц а 136

Свойства рутина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Rutinum — рутин</p> <p>3-Рутинозид кверцетина или 3-рамногликозил-3,5,7,3',4'-пентаоксифлавоны (ГФ X, ст. 587)</p>	<p>Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса</p>	<p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, трудно растворим в кипящем спирте, практически нерастворим в растворах кислот, эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле, растворим в разбавленных растворах едких щелочей</p>

Он растворим только в разбавленных растворах едких щелочей, во всех других растворителях практически нерастворим или мало растворим.

65.13. Наличие фенольных гидроксильных групп в молекуле рутина легко установить цветной реакцией с хлоридом окисного железа (темно-зеленое окрашивание).

ГФ X рекомендует для испытания подлинности рутина цветные реакции с раствором едкого натра (желто-оранжевое окрашивание) или с порошком магния и концентрированной соляной кислотой в спиртовой среде (красное окрашивание).

Наличие глюкозы обнаруживают после гидролиза в кислой среде с помощью реактива Фелинга.

Для испытания подлинности, доброкачественности и количественного определения фармакопейного рутина используют метод УФ-спектрофотометрии.

Подлинность подтверждают по наличию двух максимумов светопоглощения при длинах волн 259 ± 1 нм и $362,5 \pm 1$ нм. Примесь кверцетина в рутине и количественное содержание последнего определяют по соотношению величин оптических плотностей при длинах волн 375 нм и 362,5 нм (ГФ X, с. 600).

Определение препарата можно выполнить также весовым методом по количеству кверцетина, образующегося после кислотного гидролиза рутина.

Хранят рутин в хорошо укупоренной таре, предохраняя от действия света.

Показания к применению рутина те же, что и для препарата витамина Р из листьев чайного растения. Назначают его внутрь в виде таблеток по 0,02—0,05 г 2—3 раза в сутки. Аналогично рутину в нескольких меньших дозах (по 0,02 г) назначают кверцетин.

Для парентерального введения используют растворимые в воде препараты рутина: у рутин (0,025 г рутина и 0,5 г уротропина в 1 мл воды), рутамин (0,05 г рутина и 0,075 г основания новокаина в 1 мл воды).

Текст-задание

- 65.1. Открытию витаминов Е, или ... предшествовало обнаружение... в .. фактора, который способствовал ... Токоферолы содержатся в ..., особенно значительные их количества в ... и очень мало в Источником получения токоферолов является Способ их выделения основан на
- 65.2. Извлеченные из ... или полученные ... путем ... токоферолы представляют собой производные ..., формула которого: Структурной основой токоферолов является ..., формула которого: ..., рациональное название Различаются токоферолы количеством ... групп, которые находятся в положениях Исходя из этого, формулы всех семи токоферолов можно представить: Биологическая активность токоферолов зависит от количества ... в В отличие от ... на активность токоферолов влияет
- 65.3. По физическим свойствам токоферолы представляют собой Подобно другим ... они нерастворимы в ..., хорошо растворимы в ..., имеют сходные α -Токоферол чувствителен к ..., но устойчив к Токоферолы — наименее ... вещества среди Благодаря наличию в молекуле ... токоферолы ... образуют
- 65.4. В ГФ X включен токоферола ацетат (...). Получают его путем ... по схеме: Формула токоферола ацетата: ..., рациональное название По свойствам он отличается от ..., представляет собой По растворимости сходен с ..., практически нерастворим в ..., растворим в ..., очень легко растворим в
- 65.5. Раствор ... препарата при длине волны ... имеет ... показатель поглощения ..., значение которого служит Для испытаний ... используют реакции, основанные на ..., в частности, ... кислотой по схеме: Подлинность устанавливают по образованию ... при Под действием происходит ... с образованием ... по схеме: Этот процесс использован ГФ X для Способ основан на .. (индикатор ...). Для определения токоферола в ... применяют ... метод, основанный на
- 65.6. Учитывая ... влияние .. на токоферола ацетат, количественное определение выполняют в условиях Это влияние учитывают и при Хранят токоферола ацетат в ... банках, в ... месте. Витамины Е являются ... средствами или Легко окисляясь сами, они ..., в результате чего Кроме того, они участвуют в Применяют токоферола ацетат в виде ... (...). Вводят ... или Назначают при заболеваниях ... по
- 65.7. Аскорбиновая кислота оказывает ... действие в присутствии Установлено, что эти вещества влияют на При их недостатке в организме происходят Эти вещества называют Наиболее активно они действуют в сочетании с Содержатся витамины ... во ... и в меньших количествах в К этой группе витаминов относятся ..., распространенные в природе в виде
- 65.8. По химическому строению флаванонды — производные ..., формула которого: ... включает ... систему: Производные флавана, обладающие: ... активностью, можно классифицировать на катехины, или ... ; флаваноны, или ... ; флавоны, или ... ; флавонолы, или ... ; формулы этих соединений: Р-витаминной активностью обладают также
- 65.9. Р-витаминные препараты можно классифицировать на препараты ..., содержащие ... и препараты ... состава, например Для получения препарата

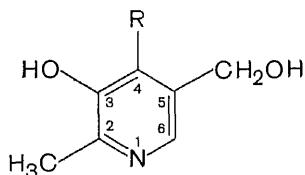
- витамина Р из чайного растения используют ... Препарат представляет собой ... и содержит ... с общей формулой: ... К катехинам чайного листа относятся ..., формулы которых: ...
- 65.10. Для испытаний препаратов ... используют ... реакции, основанные на ... Катехины образуют ... продукты с ... Хранят препарат ... в ... склянках, в ... месте. Применяют препараты ... для ... ; назначают ... , сочетая с ...
- 65.11. В ГФ X включен препарат рутин (...), его формула: ..., рациональное название ... Он относится к ..., представляя собой ... Молекула рутина включает сахарную часть, состоящую из ... и агликон ... Последний имеет формулу: ... и используется как ...
- 65.12. Рутин получают из ..., содержащей его в количестве ... Способ получения основан на ... При получении следует учитывать ... Препарат рутина легко отличить от ..., так как он представляет собой ... и растворим только в ..., в других растворителях он ...
- 65.13. Наличие в ... фенольных гидроксиллов подтверждают реакцией с ... по образованию ... ГФ X рекомендует для ... реакции с раствором ... и порошком ... в присутствии ... Наличие глюкозы устанавливают после ... с помощью реактива ... Для испытаний ... используют УФ-спектрофотометрию. Подлинность подтверждают по наличию ... Примесь ... и содержание ... определяют по ... Определить рутин можно ... методом по ... Хранят рутин в ... таре, предохраняя от ... Применяют подобно ... в виде ... по ... Кверцетин назначают по ... Для парентерального введения используют ... препараты рутина ... и ..., которые представляют собой ...

Глава 66. ВИТАМИНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

66.1. К витаминам — производным пиридина относят никотиновую кислоту и ее амид (витамины РР). Эти соединения по химической структуре и способам испытаний сходны с другими производными пиридина, поэтому они рассмотрены в разделе «Гетероциклические соединения» (с. 271). К производным пиридина относится также группа витаминов В₆, или оксиметилпиридиновых витаминов.

Витамины группы В₆ содержатся в различных растениях и органах животных. Наибольшее их количество находится в дрожжах, неочищенных зернах злаков, картофеле, овощах, мясе, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке. Организм человека обеспечивается витамином В₆ за счет продуктов питания; частично он синтезируется микрофлорой кишечника.

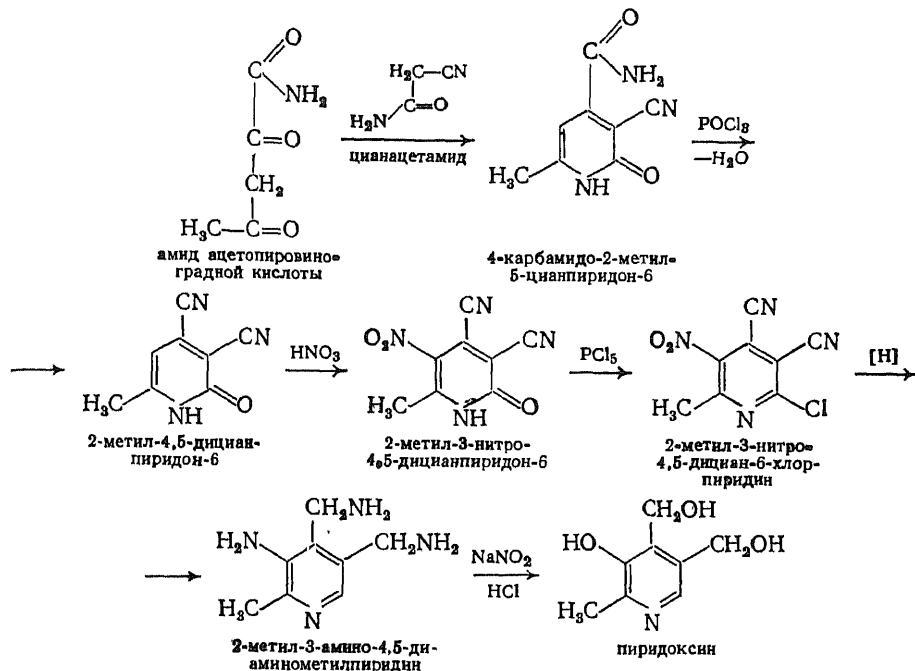
Вещество, обладающее В₆-витаминовой активностью, получено в нашей стране в 1937 г. из дрожжей. Затем было установлено, что витамин В₆ — это не одно, а несколько сходных по химической структуре веществ, общая формула которых:



Характерным свойством витаминов группы В₆ является их способность взаимопревращаться друг в друга по схеме:



Процесс превращения может идти в обратном направлении.
 66.2. Фармакопейным препаратом витаминов группы В₆ является пиридоксина гидрохлорид. Сравнительно несложная химическая структура позволила осуществить синтез пиридоксина из алифатических соединений. Известно много различных вариантов синтеза пиридоксина. Наиболее простой из них осуществляется по схеме:



Для данного способа синтеза характерно одностадийное образование аминогрупп из —CN и —NO₂, а также одновременное превращение аминогрупп в гидроксильные. Это значительно упрощает синтез.

Физические свойства пиридоксина идентичны многим гидрохлоридам органических оснований (табл. 137).

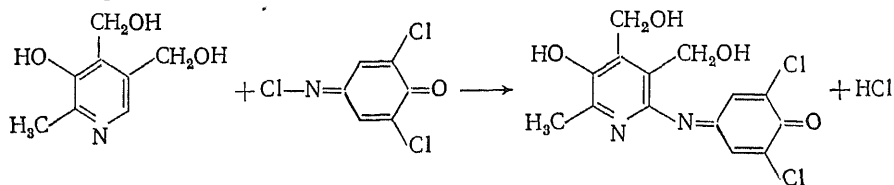
Т а б л и ц а 137

Свойства пиридоксина гидрохлорида

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
Pyridoxini hydrochloridum— пиридоксина гидрохлорид 2-Метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид (ГФ X, ст. 566)	Белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковатокислого вкуса. Температура плавления 203—206 °С (с разл.)	Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире

66.3. Испытания подлинности обусловлены особенностями химической структуры. Наличие в молекуле фенольного гидроксила обнаруживают с помощью иона трехвалентного железа (красное окрашивание, исчезающее от добавления разведенной серной кислоты).

Помимо этой реакции, ГФ X рекомендует идентифицировать пиридоксин по образованию с 2,6-дихлорхинонхлоримидом окрашенного продукта, который извлекается бутиловым спиртом (голубое окрашивание). Сущность химического процесса заключается в замещении атома водорода в положении 6 молекулы пиридоксина остатком 2,6-дихлорхинонхлоримида с образованием индофенольного красителя:



Методика, основанная на этой реакции, рекомендована ГФ X для определения пиридоксина гидрохлорида в таблетках фотоколориметрическим методом.

Наличие фенольного гидроксила в молекуле пиридоксина и в *para*-положении по отношению к нему незамещенного атома водорода создает возможности для получения азокрасителей с различными диазосоединениями. Для повышения стойкости образующихся окрашенных азосоединений А. М. Алиевым разработан способ, основанный на получении металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем. Это позволило, используя в качестве реактива стабилизированной хлоридом цинка соли диазония, использовать предложенный способ для идентификации и фотоколориметрического определения пиридоксина.

66.4. Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют по ГФ X двумя способами. Один из них основан на использовании метода неводного титрования и не отличается от других методик определения гидрохлоридов органических оснований.

Второй фармакопейный способ заключается в нейтрализации связанной соляной кислоты в препарате 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор бромтимоловый синий).

В таблетках препарат определяют по ГФ X полярографическим методом.

Хранят пиридоксина гидрохлорид в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла в прохладном месте.

Суточная потребность в витамине В₆ у взрослых до 2 мг, у беременных и кормящих матерей до 4 мг.

Применяют пиридоксина гидрохлорид при токсикозах беременных, различных видах паркинсонизма, хорее, пеллагре, острых и хронических гепатитах, некоторых кожных и других заболеваниях. Назначают препарат внутрь, подкожно, внутримышечно и внутривенно по 0,02—0,05—0,1 г в сутки в 1—3 приема. Курс лечения 1—3 мес.

Текст-задание

- 66.1. Витаминными — производными пиридина являются ... По способам ... они сходны с ... Другая группа веществ производных пиридина относится к ... числу витаминов группы ... или ... Содержатся они в ..., главным образом в ... Организм обеспечивается этими витаминами за счет ... Витамин группы В₆ имеет общую формулу: ... Они способны взаимопревращаться по схеме: ...
- 66.2. Пиридоксина гидрохлорид включен в ... Наиболее простым является синтез из ..., по схеме: ... Особенность этого способа синтеза заключается в ... Препарат пиридоксина гидрохлорид (...) имеет формулу: ..., рациональное название ... Он представляет собой ..., легко растворим в ..., трудно в ..., подобно большинству ...
- 66.3. Подлинность пиридоксина устанавливают, обнаруживая наличие ... гидроксила с помощью ... Идентифицировать пиридоксин можно по образованию ... красителя с ... Схема этой реакции: ... Она лежит в основе способа ... определения пиридоксина в ... Наличие в молекуле пиридоксина ... позволяет получать

- азосоединения при взаимодействии с ... На этой основе ... разработаны спосо-
бы ..., которые использованы для ...
- 66.4. Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют либо методом ..., либо
путем ... (индикатор ..). ГФ X рекомендует также .. метод для определения
препарата в Хранят пиридоксина гидрохлорид в .. банках, в .. месте. Суточ-
ная потребность в витамине В₆ ... у детей ..., у взрослых Применяют пиридок-
сина гидрохлорид при Назначают ... по ... в сутки. Курс лечения ...

Глава 67. ВИТАМИНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

67.1. Витамин В₁ был выделен в 1912 г. польским ученым К. Функом из рисовых отрубей. Поскольку полученное вещество в очень малых дозах излечивало голубей от полиневрита, оно вначале было названо анейрином. После того как было установлено, что в его молекуле имеются сера и аминогруппа, этому веществу было дано новое название — тиамин.

Биосинтез тиамин осуществляется в растительных клетках. Организм человека неспособен синтезировать тиамин. Он поступает вместе с пищей, что не всегда может удовлетворить потребность организма.

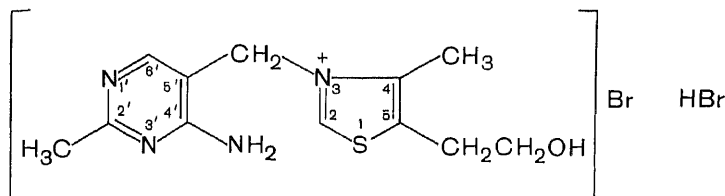
Тиамин содержится в желтках куриного яйца, в хлебе (грубого помола). Наиболее значительные его количества имеются в дрожжах, в зародышах и в оболочках злаковых культур (пшеницы, овса, гречи, кукурузы), а также в орехах, арахисе. Указанные продукты могут служить источником получения тиамин. Однако процесс извлечения сложен, а выход очень мал. Так, из 1 т дрожжей можно получить только 0,25 г тиамин.

67.2. Основу химической структуры тиамин составляют два гетероцикла — пиридин и тиазол:



Они связаны между собой в молекуле метильным радикалом, поэтому тиамин с точки зрения химической структуры относят к пиридино-тиазоловым или пиридинилметилтиазолиевым витаминам.

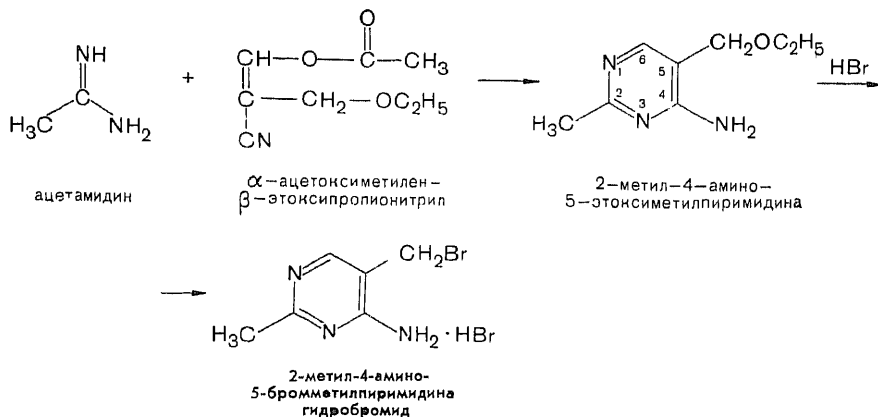
В медицинской практике применяют тиамин в виде двух препаратов: тиамин бромид и тиамин хлорид. Первый из них представляет собой 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпиридинил) — тиазолий бромид гидробромид:



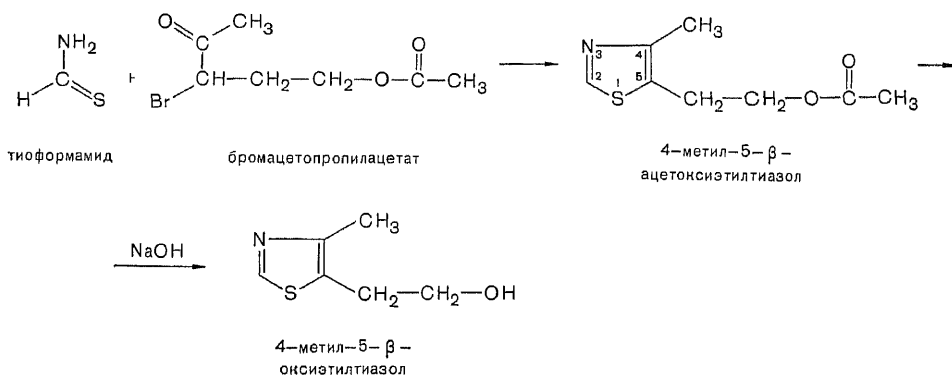
Химическая структура тиамин хлорид идентична и отличается только наличием двух ионов хлора вместо ионов брома.

67.3. Из многочисленных вариантов синтеза тиамин представляет интерес способ, состоящий из трех этапов: синтеза пиридинового части молекулы, синтеза тиазолового цикла и конденсации указанных циклов между собой. Каждый из этих трех этапов может осуществляться различными путями.

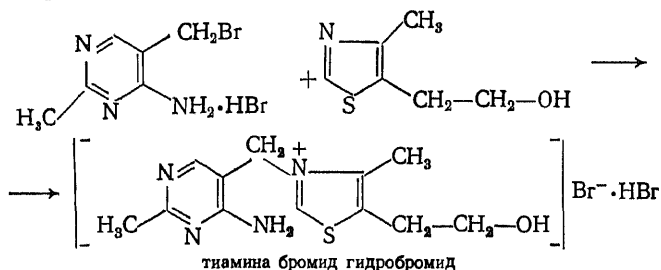
Один из путей синтеза пиридинового цикла основан на конденсации ацетамидина и *цис*-формы α -ацетоксиметилена- β -этоксипропионитрила:



Тиазоловый цикл синтезируют из тиоформамида и бромацетопропилацетата:



Конденсация пиридинового и тиазолового циклов осуществляет-ся либо сплавлением полученных продуктов при 100–120°C, либо нагреванием в органическом растворителе, например в бутиловом спирте:

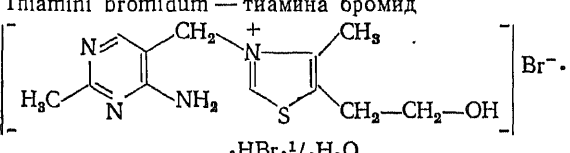
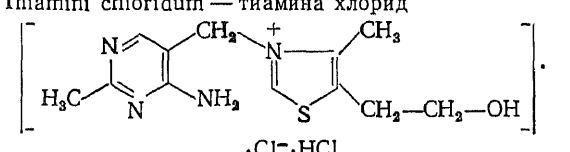


Известны также способы синтеза тиаминна путем построения его молекулы на основе пиридинового цикла или на основе тиазолового цикла.

67.4. В ГФ X включены препараты тиаминна бромид и тиаминна хлорид (табл. 138). Они практически идентичны по физическим свойствам и представляют белые кристаллические вещества со слабым характерным запахом. Тиаминна хлорид отличается несколько более высокой гигроскопичностью. Оба препарата легко растворимы в воде, трудно рас-

Таблица 138

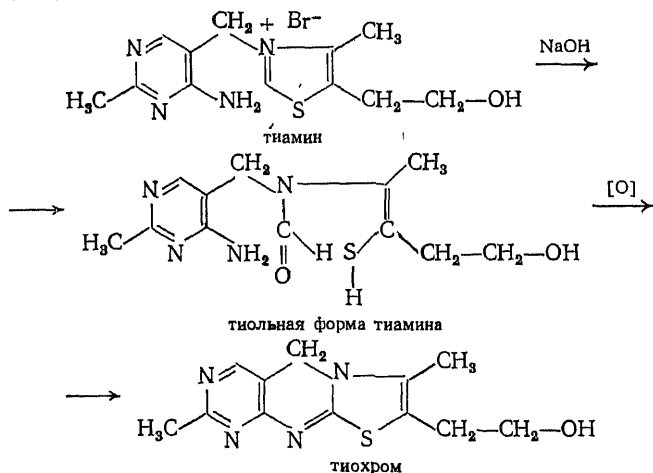
Свойства препаратов витаминов — производных пириимидина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Thiainini bromidum — тиамин бромид</p>  <p>4-Метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпириимидил) — тиазолий бромид гидробромид (ГФ X, ст. 673)</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок со слабым характерным запахом</p>	<p>Легко растворим в воде и метиловом спирте, трудно растворим в этиловом спирте, практически нерастворим в эфире, ацетоне, бензоле, хлороформе</p>
<p>Thiainini chloridum — тиамин хлорид</p>  <p>4-Метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метилпириимидил)-тиазолий хлорида гидрохлорид (ГФ X, ст. 674)</p>	<p>Белый кристаллический порошок со слабым характерным запахом. Гигроскопичен</p>	<p>Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, ацетоне, бензоле и хлороформе</p>

творимы в этиловом спирте и практически нерастворимы в других органических растворителях (эфире, хлороформе, ацетоне, бензоле). Водные растворы (5—6%) имеют рН 2,7—3,4. В кислых растворах препараты устойчивы, в нейтральных и щелочных легко разрушаются.

67.5. Тиамин бромид дает характерные реакции на бромиды (с. 20), а тиамин хлорид — на хлориды (с. 18). Отрицательную реакцию на ион брома ГФ X использует для отличия тиамин хлорида от тиамин бромид.

Подлинность препаратов устанавливают с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде. Эта реакция известна под названием «тиохромной пробы». Общая ее схема заключается в первоначальном образовании открытой тиольной формы тиамин (под действием щелочи), которая под влиянием окислителей, например феррицианида калия, перекиси водорода, перманганата калия, окиси ртути и т. д., превращается в трициклическое соединение тиохром:



Тиохром из водных растворов извлекается бутиловым или изоамиловым спиртом. Полученные спиртовые растворы в ультрафиолетовом свете имеют характерную синюю флюоресценцию, исчезающую при подкислении и вновь возникающую при подщелачивании.

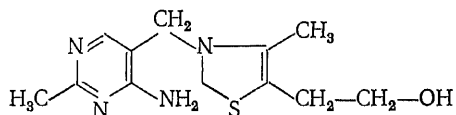
Реакция образования тиохрома используется для количественного флуорометрического определения тиамин. ГФ X рекомендует этот метод для определения тиамин хлорида в таблетках.

При сплавлении с кристаллическими едкими щелочами тиамин разрушается с образованием сульфидов, которые легко обнаружить с помощью раствора нитропрусида натрия (красно-фиолетовое окрашивание).

Тиамин из растворов количественно осаждаются некоторыми обще-алкалоидными реактивами (кремневольфрамовой, фосфорно-вольфрамовой, пикролоновой и др.). Реакция осаждения кремневольфрамовой кислотой используется ГФ X для количественного определения тиамин бромид гравиметрическим методом. Эту реакцию можно применять также для фотонейтриметрического определения тиамин.

Тиамин хлорид по ГФ X количественно определяют методом неводного титрования подобно другим гидрохлоридам. Тиамин бромид можно также (ГФ IX) количественно определить способом, основанным на последовательной нейтрализации гидробромид и аргентометрическое титрование суммы ионов брома.

67.6. Хранят препараты тиамин в герметически закрытой таре, предохраняющей от действия света, без контакта с металлами. Недопустимость такого контакта обусловлена возможностью постепенного восстановления тиамин до биологически неактивного дигидротиамин:

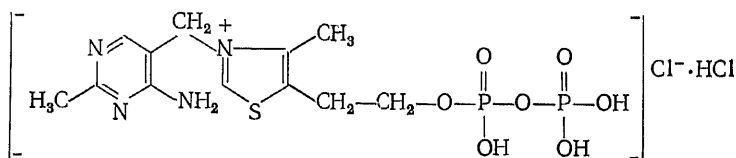


Применение тиамин в медицинской практике обусловлено его ролью в жизнедеятельности организма. Он особенно необходим для нормальной функции нервной системы. Тиамин играет также важную роль в деятельности сердца, пищеварительной и эндокринной системы, функции органов кроветворения, белкового, жирового и водного обмена.

Суточная потребность в тиамине составляет 2—3 мг для взрослого человека. Назначают препараты тиамин как фармакотерапевтическое средство с широким спектром действия при самых различных заболеваниях, особенно связанных с нарушениями функции нервной системы.

Вводят внутрь (по 0,005—0,01—0,02 г) или внутримышечно по 0,5—1,0 мл 2,5% или 5% раствора тиамин хлорида (3% или 6% растворы тиамин бромид). Курс лечения 10—30 инъекций.

Тиамин является составной частью кофермента кокарбоксилазы (дифосфорного эфира тиамин), который в виде гидрохлорида применяют в медицинской практике.



В организме кокарбоксилазы регулирует процессы углеводного обмена. Назначают этот препарат внутримышечно или внутривенно до 0,05—

0,2 г в сутки (15—30 дней) при нарушениях сердечного ритма, недостаточности коронарного кровообращения, легких формах склероза и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Текст-задание

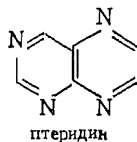
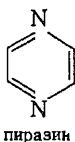
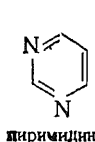
- 67.1. Пиримидин входит в структуру ... Этот витамин выделен ... в ... из ... Вначале он был назван ... с учетом свойства ..., а затем ... Биосинтез тиамина осуществляется ... Организм человека получает тиамин ... Он содержится в ..., наибольшие его количества в ... Из этих веществ тиамин можно получить с выходом ...
- 67.2. В структуру тиамина входят два связанных ... группой гетероцикла ... и ..., их формулы: ... Поэтому тиамин относят к ... витаминам. В медицине применяют ... Тиамин бромид представляет ..., его формула: ... Тиамин хлорид отличается ..., его формула: ...
- 67.3. Из ... вариантов синтеза наибольший интерес представляет способ, включающий ... Синтез пиримидинового цикла основан на ... и производится по схеме: ... Тиазоловый цикл синтезируют из ... по схеме: ... Конденсацию ... циклов осуществляют путем ... по схеме: ... Известны также способы синтеза, основанные на ...
- 67.4. В ГФ X включены препараты тиамин бромид (...) и тиамин хлорид (...). Их формулы: ..., рациональные названия ... По физическим свойствам они ... и представляют собой ... Тиамин хлорид отличается ... Оба препарата ... растворимы в ..., трудно растворимы в ... и практически нерастворимы в ... Водные ... растворы имеют рН ... Препараты устойчивы ... растворах, в ... растворах они разрушаются.
- 67.5. Тиамин бромид дает реакцию на ион ..., а тиамин хлорид — на ион ..., химизм этих реакций: ... Отличают эти препараты по ... Подлинность устанавливают также с помощью «тиохромной пробы», основанной на ... Схема этой реакции: ... Ее используют для ..., а ГФ X рекомендует ... Тиамин при сплавлении с ... образует ..., который обнаруживают ... Реакцию осаждения тиамин из ... ГФ X рекомендует для ... Тиамин хлорид по ГФ X количественно определяют методом ... Тиамин бромид по ГФ IX можно определить способом, основанным на ...
- 67.6. Хранят препараты тиамин в ... таре, предохраняя от ... Контакт с металлами может привести к ... и образованию ..., формула которого: ... Применение тиамин обусловлено ... Он играет важную роль в ..., его недостаток в организме приводит к ..., а авитаминоз к ... Суточная потребность в тиамин ... Его препараты назначают как ... средство при ... Вводят ... по ... или ... по ... раствора тиамин хлорида или ... тиамин бромид. Курс лечения ... Кофермент кокарбоксилаза представляет ... эфир: ... и в виде ... применяется для лечения ... заболеваний. Вводят ... по ... в течение ...

Глава 68. ВИТАМИНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИНА

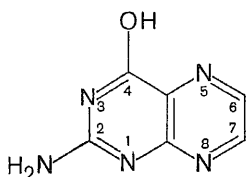
68.1. Одним из витаминов комплекса В является кислота фолиевая (витамин В₉). Она широко распространена в растительном мире, содержится во всех свежих овощах, особенно зеленых листьях шпината, салата, в бобах, злаках. Некоторое количество фолиевой кислоты отлагается в печени, почках животных. Название «кислота фолиевая» произошло от латинского слова «folium» — лист и отображает основную локализацию этого витамина.

В организме человека кислота фолиевая образуется микрофлорой кишечника. Она необходима для жизнедеятельности животных, человека и некоторых микроорганизмов.

68.2. Химическая структура кислоты фолиевой установлена в 1946 г. Основой ее является гетероциклическая система — птеридин, состоящая из двух конденсированных гетероциклов — пиримидина и пиазина:

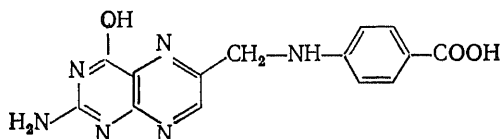


Производное птеридина 2-амино-4-оксиптеридин известно под названием птерина:

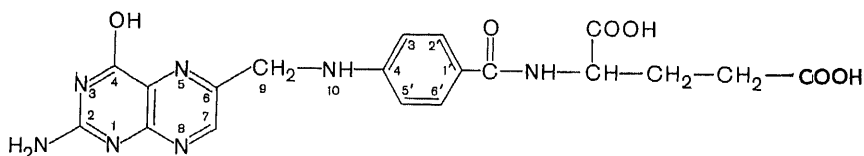


Птерин является частью молекулы кислоты фолиевой, поэтому эта группа витаминов названа птериновой.

Помимо птерина, в состав молекулы кислоты фолиевой входят *p*-аминобензойная кислота и один или несколько остатков глутаминовой кислоты. Птерин, связанный метильной группой с *p*-аминобензойной кислотой, образует птероиную кислоту:

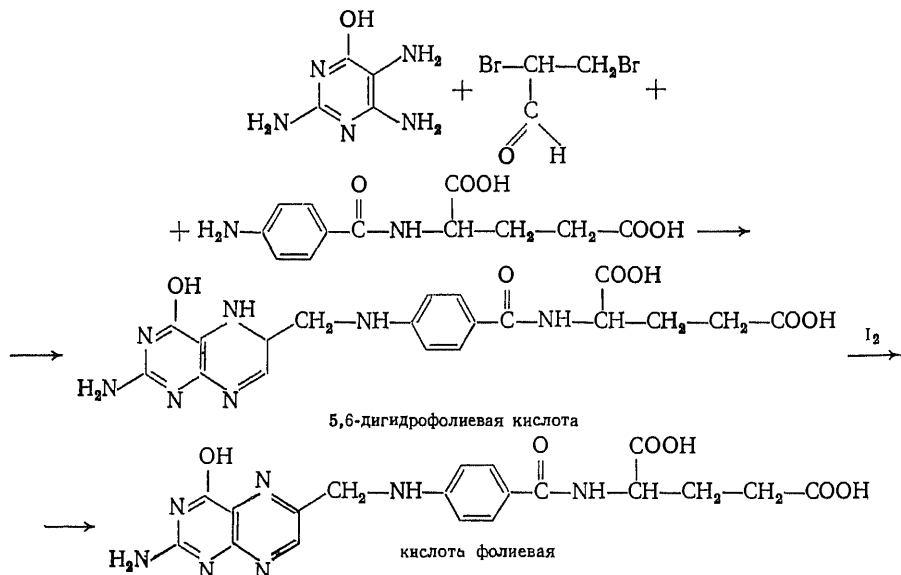


Простейшая форма фолиевой (птероилглутаминовой) кислоты, содержащая один остаток глутаминовой кислоты, выделена впервые из листьев шпината. Ее рациональное название N-{4'-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)-метил]-амино}-бензоил-L(+)-глутаминовая кислота:

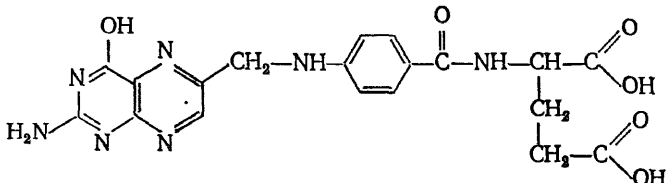


Другие вещества, обладающие B_c -витаминной активностью, являются полипептидами кислоты фолиевой, содержащими различное количество (три, семь) остатков глутаминовой кислоты.

68.3. Получают остаток фолиевую путем конденсации эквимолекулярных количеств 2,4,5-триамино-4-оксипиримидина, α,β -дибромпропионового альдегида и *p*-аминобензоил-L(+)-глутаминовой кислоты:



Свойства кислоты фолиевой

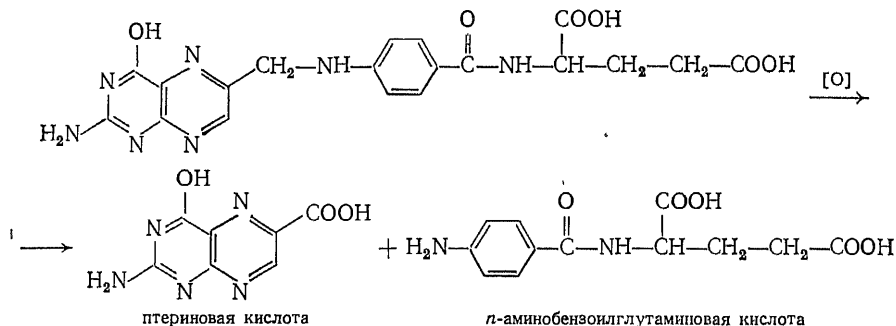
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Acidum folicum — кислота фолиевая</p>  <p>N-(4'-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)-метил]-амино)-бензоил L(+)-глутаминовая кислота (ГФ X, ст. 13)</p>	<p>Желтый или желто-оранжевый кристаллический порошок без запаха и вкуса. На свету разлагается, гигроскопичен</p>	<p>Практически нерастворим в воде, спирте, ацетоне, бензоле, эфире и хлороформе, мало растворим в разведенной соляной кислоте, трудно растворим в разведенной серной кислоте, легко растворим в растворах едких щелочей</p>

В ГФ X включен препарат кислоты фолиевой (табл. 139), представляющий собой кристаллическое вещество желтого или желто-оранжевого цвета. Кислота фолиевая сходна по внешнему виду с рибофлавином. Отличается от других препаратов витаминов тем, что нерастворима в воде и в органических растворителях.

Наличие в молекуле кислоты фолиевой нескольких аминогрупп и карбоксильных групп обуславливает амфотерный характер этого соединения. Ввиду этого препарат хотя и трудно, но растворим в разведенных минеральных кислотах (лучше при нагревании) и легко растворим в растворах едких щелочей.

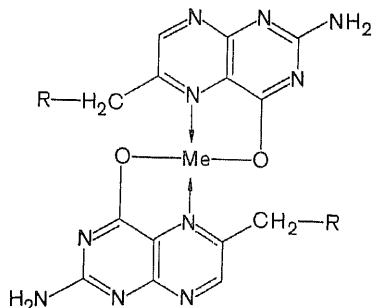
68.4. Для испытаний препарата используют его способность вступать в окислительно-восстановительные реакции и реакции комплексообразования. Наиболее широко в анализе кислоты фолиевой применяют реакции окисления.

Для испытания подлинности кислоты фолиевой ГФ X рекомендует использовать ее свойство легко окисляться под действием перманганата калия. Избыток последнего удаляют действием раствора перекиси водорода, смесь фильтруют и наблюдают характерную голубую флюоресценцию фильтрата в ультрафиолетовых лучах. Испытание основано на разрушении молекулы кислоты фолиевой и образовании *l*-аминобензоилглутаминовой и птериновой кислот:



Образовавшаяся птериновая кислота обуславливает флюоресценцию. Эту реакцию используют не только для идентификации, но и для количественного флюорометрического определения малых количеств кислоты фолиевой в биологическом материале.

Наличие в птериновой части молекулы кислоты фолиевой гидроксильных групп и третичных атомов азота позволяет получать нерастворимые в воде окрашенные внутрикомплексные соли с двухвалентными катионами меди, кобальта, железа. Общая формула этих солей:



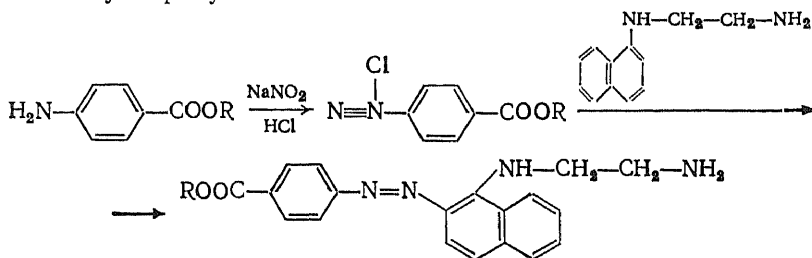
Образование окрашенных осадков может быть использовано для идентификации препарата.

68.5. Ультрафиолетовая спектрофотометрия может быть использована для качественной и количественной оценки препарата. ГФ X реко-

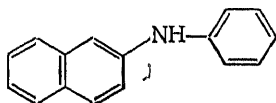
мендует устанавливать подлинность кислоты фолиевой по наличию трех характерных максимумов в УФ-спектре поглощения раствора кислоты фолиевой в 0,1 н. растворе едкого натра (256, 283, 365 нм).

ГФ X рекомендует два способа количественного определения кислоты фолиевой — фотоколориметрический и полярографический.

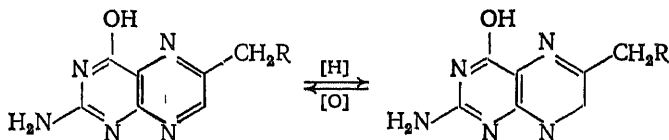
Способ фотоколориметрического определения основан на предварительном окислении препарата перманганатом калия до птериновой и *l*-аминобензоилглутаминовой кислот (химизм см. выше). Последнюю затем диазотируют раствором нитрита натрия и сочетают с *N*-(1-нафтил)-этилендиамином. Интенсивность окраски образовавшегося азокрасителя измеряют на фотоэлектроколориметре со светофильтром, имеющим максимум пропускания 550 нм.



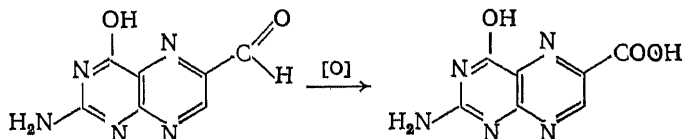
Для выполнения реакции азосочетания можно использовать и другие азосоставляющие, например *N*-фенил-β-нафтиламин (А. М. Алиев):



Полярографическое определение кислоты фолиевой основано на ее способности легко восстанавливаться в среде карбоната натрия до 7,8-дигидрофолиевой кислоты. Обратный процесс легко происходит даже под действием кислорода воздуха:



68.6. Хранят препарат в хорошо укупоренной таре, в темном месте, так как кислота фолиевая гигроскопична и разлагается под действием света. Особенно быстро процесс разложения происходит в кислой среде в растворах под воздействием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 365 нм. Образуются *l*-аминобензоилглутаминовая кислота и 6-формилптерин, окисляющийся кислородом воздуха до птериновой кислоты:



В результате этого процесса кислота фолиевая инактивируется и возникает флюоресценция, обусловленная образованием птериновой кислоты. Более стабильны растворы при pH 5,0—10,0.

Применение кислоты фолиевой в медицине вызвано важной ролью этого витамина в процессе кроветворения, обмена веществ в клетках (в том числе холина). Вместе с витамином B₁₂ кислота фолиевая стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот.

Суточная потребность организма взрослого человека 2 мг кислоты фолиевой. В медицинской практике ее назначают для усиления эритропоэза, при некоторых видах анемий, в том числе анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и ионизирующей радиацией. Вводят внутрь; лечебная доза 0,005—0,01 г 1—2 раза в день. Курс лечения 20—30 дней.

Текст-задание

- 68.1. Кислота фолиевая, или ... — один из витаминов комплекса ... Она содержится главным образом в ... и небольшие количества в ... Название «кислота фолиевая» отображает ... В организме человека этот витамин вырабатывается ... Он является ... фактором ..., необходимым для ...
- 68.2. Основной структуры кислоты фолиевой является ..., состоящий из двух гетероциклов ... и ..., формулы которых: ... Птерин или ... является частью ... (его формула: ...), поэтому эту группу витаминов называют ... Кроме птерина молекула кислоты фолиевой включает ... и ... кислоты. Птероиновая кислота представляет собой ..., ее формула: ... Простейшая форма кислоты фолиевой имеет структуру: ..., рациональное название: ... Другие вещества с B_9 — витаминной активностью отличаются ...
- 68.3. Получают кислоту фолиевую путем ... по схеме: ... В ГФ X включен препарат кислоты фолиевой (...), его формула: ..., рациональное название ... Препарат представляет собой ... вещество, имеющее ... окраску, подобно ... По растворимости отличается от ... тем, что ... Наличие в молекуле ... обуславливает ... характер. Поэтому препарат ... растворим в ... и ... растворим в ...
- 68.4. Для испытаний препарата используют способность вступать в реакции ..., особенно ... В частности, по ГФ X подлинность устанавливают реакцией ..., в результате которой происходит образование ... Испытание основано на ... и происходит по схеме: ... Образовавшаяся ... кислота обуславливает ... Данная реакция может быть использована для ... Наличие в молекуле ... позволяет получать с катионами ... нерастворимые ... соли с общей формулой: ... Эту реакцию можно использовать для ...
- 68.5. УФ-спектрофотометрию применяют для ... Подлинность препарата этим методом устанавливают по ... ГФ X рекомендует .. и ... методы для определения кислоты фолиевой. Фотоколориметрическое определение основано на предварительном ... и последующем ... кислоты фолиевой с помощью реакции ... Для полярографического определения используют процесс ..., происходящий по схеме: ...
- 68.6. ... Хранят препарат в ... таре, предохраняющей от ..., учитывая ... Особенно легко кислота фолиевая разлагается в ... с образованием ... Последующее окисление ... по схеме: ... приводит к получению ..., которая обуславливает ... Применение кислоты фолиевой связано с ... Суточная потребность ... Назначают при ... Вводят ... до ... в день. Курс лечения ...

Глава 69. ВИТАМИНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

69.1. К витаминам комплекса В относятся так называемые флавиновые витамины. Впервые в 1932 г. из молока было выделено вещество типа желтого пигмента, названное лактофлавином, или лактохромом. Затем аналогичные пигменты были получены из яичного белка (овофлавин), лимонов (цитрофлавин). Все указанные вещества оказались соединениями идентичными по химической структуре, содержащими в молекуле гетероциклическую систему — изоаллоксазин и сахар — рибозу. Современное название этого витамина — рибофлавин складывается из представлений об окраске данного вещества и наличии в его молекуле остатка сахара рибозы.

Рибофлавин содержится в дрожжах, молочной сыворотке, мясе, рыбе, печени, почках, яичном белке, зародышах и оболочках зерновых культур (ячмене, пшенице), горохе, овощах (шпинате, томатах). В организм человека рибофлавин попадает главным образом с мясными и молочными продуктами.

69.2. Составляющая основу химической структуры рибофлавина гетероциклическая система изоаллоксазин подобно птеридину включает два гетероцикла — пиазин и пиримидин. Однако в отличие от птеридина эта система содержит бензольный цикл, т. е. представляет собой

Суточная потребность организма взрослого человека 2 мг кислоты фолиевой. В медицинской практике ее назначают для усиления эритропоэза, при некоторых видах анемий, в том числе анемиях и лейкопениях, вызванных лекарствами и ионизирующей радиацией. Вводят внутрь; лечебная доза 0,005—0,01 г 1—2 раза в день. Курс лечения 20—30 дней.

Текст-задание

- 68.1. Кислота фолиевая, или ... — один из витаминов комплекса ... Она содержится главным образом в ... и небольшие количества в ... Название «кислота фолиевая» отображает ... В организме человека этот витамин вырабатывается ... Он является ... фактором ..., необходимым для ...
- 68.2. Основной структуры кислоты фолиевой является ..., состоящий из двух гетероциклов ... и ..., формулы которых: ... Птерин или ... является частью ... (его формула: ...), поэтому эту группу витаминов называют ... Кроме птерина молекула кислоты фолиевой включает ... и ... кислоты. Птероиновая кислота представляет собой ..., ее формула: ... Простейшая форма кислоты фолиевой имеет структуру: ..., рациональное название: ... Другие вещества с B_9 — витаминной активностью отличаются ...
- 68.3. Получают кислоту фолиевую путем ... по схеме: ... В ГФ X включен препарат кислоты фолиевой (...), его формула: ..., рациональное название ... Препарат представляет собой ... вещество, имеющее ... окраску, подобно ... По растворимости отличается от ... тем, что ... Наличие в молекуле ... обуславливает ... характер. Поэтому препарат ... растворим в ... и ... растворим в ...
- 68.4. Для испытаний препарата используют способность вступать в реакции ..., особенно ... В частности, по ГФ X подлинность устанавливают реакцией ..., в результате которой происходит образование ... Испытание основано на ... и происходит по схеме: ... Образовавшаяся ... кислота обуславливает ... Данная реакция может быть использована для ... Наличие в молекуле ... позволяет получать с катионами ... нерастворимые ... соли с общей формулой: ... Эту реакцию можно использовать для ...
- 68.5. УФ-спектрофотометрию применяют для ... Подлинность препарата этим методом устанавливают по ... ГФ X рекомендует .. и ... методы для определения кислоты фолиевой. Фотоколориметрическое определение основано на предварительном ... и последующем ... кислоты фолиевой с помощью реакции ... Для полярографического определения используют процесс ..., происходящий по схеме: ...
- 68.6. ... Хранят препарат в ... таре, предохраняющей от ..., учитывая ... Особенно легко кислота фолиевая разлагается в ... с образованием ... Последующее окисление ... по схеме: ... приводит к получению ..., которая обуславливает ... Применение кислоты фолиевой связано с ... Суточная потребность ... Назначают при ... Вводят ... до ... в день. Курс лечения ...

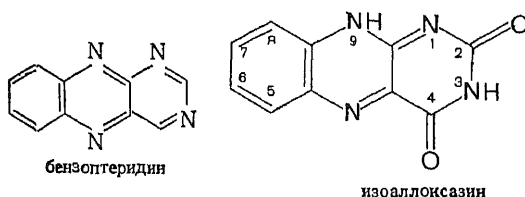
Глава 69. ВИТАМИНЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

69.1. К витаминам комплекса В относятся так называемые флавиновые витамины. Впервые в 1932 г. из молока было выделено вещество типа желтого пигмента, названное лактофлавином, или лактохромом. Затем аналогичные пигменты были получены из яичного белка (овофлавин), лимонов (цитрофлавин). Все указанные вещества оказались соединениями идентичными по химической структуре, содержащими в молекуле гетероциклическую систему — изоаллоксазин и сахар — рибозу. Современное название этого витамина — рибофлавин складывается из представлений об окраске данного вещества и наличии в его молекуле остатка сахара рибозы.

Рибофлавин содержится в дрожжах, молочной сыворотке, мясе, рыбе, печени, почках, яичном белке, зародышах и оболочках зерновых культур (ячмене, пшенице), горохе, овощах (шпинате, томатах). В организм человека рибофлавин попадает главным образом с мясными и молочными продуктами.

69.2. Составляющая основу химической структуры рибофлавина гетероциклическая система изоаллоксазин подобно птеридину включает два гетероцикла — пиазин и пиримидин. Однако в отличие от птеридина эта система содержит бензольный цикл, т. е. представляет собой

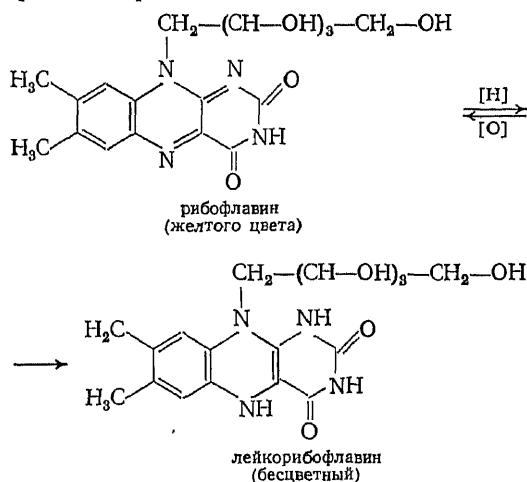
бензоптеридин. Пиримидиновое ядро изоаллоксазина имеет характер лактамного цикла, так как включает две кето-группы:



69.3. Молекула рибофлавина имеет сходство со структурными фрагментами других витаминов комплекса В. Наличие птеридиновой гетероциклической системы объединяет рибофлавин с витаминами группы фолиевой кислоты.

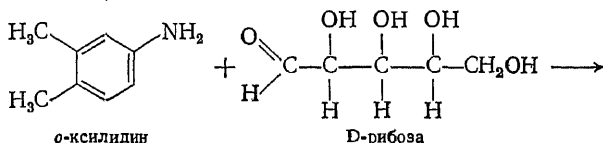
Химическая структура рибофлавина высокоспецифична, даже незначительные ее изменения вызывают потерю витаминной активности или образование антагонистов.

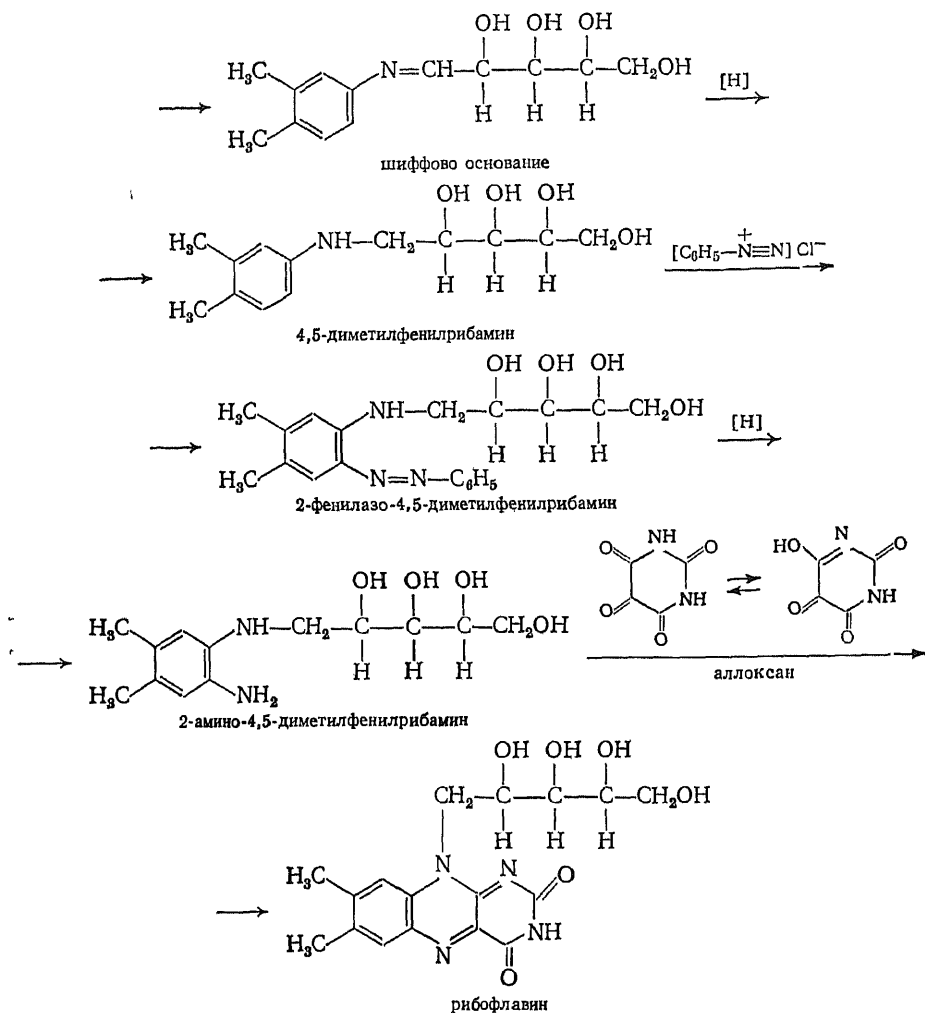
Решающее значение для проявления витаминной активности флавинов имеет наличие чрезвычайно лабильной группировки с двумя сопряженными двойными связями в изоаллоксазиновом ядре. Эта группировка обуславливает окислительно-восстановительные свойства рибофлавина. При восстановлении рибофлавин, теряя желтую окраску, переходит в бесцветный лейкорибофлавин. Последующее окисление обуславливает обратный процесс:



Благодаря наличию указанных химических свойств рибофлавин активно участвует в окислительно-восстановительных процессах, происходящих в организме. Эти свойства используют для анализа рибофлавина, их необходимо учитывать при получении и хранении препарата.

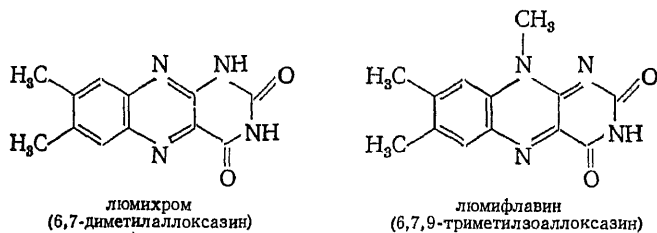
69.4. Получать рибофлавин можно из животного или растительного сырья. Однако процесс этот трудоемок и дает очень низкий выход. Для того чтобы получить 1 г рибофлавина нужно переработать 5,4 т молочной сыворотки. Поэтому рибофлавин синтезируют в промышленном масштабе из *o*-ксилидина, *D*-рибозы и аллоксана (или барбитуровой кислоты) по общей схеме:





В процессе синтеза, испытаний, а также при хранении рибофлавина необходимо учитывать не только его высокую активность в окислительно-восстановительных реакциях, но и большую светочувствительность.

Под влиянием света происходят глубокие изменения в химической структуре рибофлавина. Эти изменения зависят как от интенсивности облучения, так и от pH среды. При действии света в нейтральной или слабокислой среде происходит полное отщепление остатка рибозы с образованием люмихрома, имеющего желтое окрашивание, но не флуоресцирующего. В щелочной среде при облучении раствора рибофлавина образуется в основном люмифлавин (и частично люмихром).



Люмифлавин в растворах имеет окрашивание и флуоресценцию, аналогичные рибофлавику, но отличается от него тем, что растворяется

в хлороформе. Это используется ГФ X для обнаружения примеси люмифлавина в рибофлавине.

69.5. Фармакопейный препарат рибофлавина по физическим свойствам сходен с кислотой фолиевой, но рибофлавин несколько лучше растворим в воде (табл. 140).

Т а б л и ц а 140

Свойства рибофлавина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Riboflavinum — рибофлавин</p> $ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2 \quad \text{N} \\ \backslash \quad / \\ \text{N} \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{O} \end{array} $ <p>6,7-Диметил-9-(D-1 — рибитил)- пизоаллоксазин (ГФ X, ст. 585)</p>	<p>Желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса. На свету неустойчив. Удельное вращение от -110 до -130° (0,5% раствор препарата в спиртовом растворе едкого кали)</p>	<p>Мало растворим в воде, практически нерастворим в спирте, эфире, ацетоне, бензоле и хлороформе, растворим в растворах щелочей, соляной и уксусной кислот</p>

Подлинность рибофлавина ГФ X рекомендует устанавливать по характерной яркой зеленовато-желтой окраске и интенсивной зеленой флюоресценции водного раствора (в ультрафиолетовом свете). Флюоресценция исчезает при добавлении растворов соляной кислоты или щелочи. Если к водному раствору рибофлавина прибавить гидросульфит натрия (сильный восстановитель), то окраска и флюоресценция исчезают вследствие образования лейкорибофлавина (химизм см. выше).

69.6. Для количественного определения ГФ X рекомендует спектрофотометрический метод. Определение выполняют, используя в качестве растворителя уксусную кислоту и ацетат натрия, при длине волны 267 нм.

Известны также способы качественного и фотоколориметрического количественного определения рибофлавина, основанные на использовании цветных реакций с ионами серебра (розовое окрашивание), двухвалентной ртути (оранжевое окрашивание).

Способность образовывать флюоресцирующие растворы лежит в основе флюорометрического определения рибофлавина в лекарственных формах и биологических объектах.

69.7. Хранить рибофлавин необходимо в хорошо укуренных банках оранжевого стекла, учитывая его свойство разлагаться под действием света с образованием биологически неактивных люмихрома и люмифлавина.

Применение в медицине обусловлено участием рибофлавина в окислительно-восстановительных процессах, в процессах углеводного, белкового и жирового обмена, в поддержании нормальной зрительной функции глаза.

Суточная потребность взрослого человека в рибофлавине 2,5—3,5 мг.

Назначают препарат при гипо- и авитаминозе, различных глазных заболеваниях, длительно не заживающих ранах и язвах, лучевой болезни, общих нарушениях питания, болезни Боткина и т. Д.

Вводят внутрь в порошках, таблетках, драже по 0,005—0,01 г, реже в виде глазных капель (0,01% раствор).

Текст-задание

- 69.1. Флавиновые витамины впервые выделены в ... из ... и названы ... Затем они были получены также из ... По химической структуре они оказались ..., содержащими в молекуле ... и ... Современное название — рибофлавин складывается из ... Рибофлавин содержится в ..., в организм человека он попадает с ...
- 69.2. Основу химической структуры рибофлавина составляет ... система .., которая подобно ... включает ... и ... В отличие от птеридина она содержит ..., т. е. представляет ... Ядро пиримидина имеет характер ..., так как включает ... Формулы бензоптеридина: ..., изоаллоксазина: ...
- 69.3. Молекула рибофлавина сходна с ..., наличием ... Структура этого витамина отличается ... Наиболее важное значение для проявления ... имеет присутствие ... группировки, которая обуславливает ... Восстановление рибофлавина приводит к ... Этот и обратный процесс происходит по схеме: ... Он лежит в основе участия рибофлавина в ..., используется для .., должен учитываться при ...
- 69.4. Получать рибофлавин можно из ..., однако выход составляет ... Синтезируют рибофлавин из ... по схеме: ... В процессе синтеза необходимо учитывать ... Под влиянием света и ... происходят ... При этом в нейтральной или ... среде образуется ..., а в щелочной среде ... Формулы люмикрома: .., люмифлавина: ..., их рациональные названия: ... Люмифлавин сходен с рибофлавином по ..., но отличается ... Это отличие ГФ X использует для ...
- 69.5. Препарат рибофлавин (...), формула которого: ..., рациональное название ...; по физическим свойствам сходен с ... Мало растворим в ..., практически нерастворим в ..., растворим в ... Подлинность препарата устанавливают по ... Исчезновение ... при добавлении ... происходит в результате образования ... по схеме: ...
- 69.6. Количество рибофлавин определяют ... методом при длине волны ... (растворитель ...). Известны также способы ..., основанные на ... Флюорометрическое определение используется для ...
- 69.7. Хранят рибофлавин в ... банках из ... стекла, учитывая его свойства ... Применение в медицине обусловлено участием в ... Суточная потребность ... Назначают рибофлавин при ... Вводят ... в виде ... по ... или в виде ...

Глава 70. ЦОРРИНОВЫЕ ВИТАМИНЫ (ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В₁₂)

70.1. Издавна было известно, что сырая печень животных способствует излечению людей со злокачественным малокровием и различными видами анемии. Для лечения людей, страдавших этими заболеваниями, ранее использовали водные экстракты и галеновые препараты из печени скота.

В 1929 г. благодаря исследованиям Кастля было установлено, что для излечения от злокачественного малокровия необходимы два фактора. Один из них (внутренний) содержится в нормальном желудочном соке, а второй (внешний) был в 1948 г. выделен одновременно в США и в Англии и назван цианкобаламином, или витамином В₁₂.

Цианкобаламин в тканях животных не образуется. Он синтезируется в природе микроорганизмами, главным образом бактериями, актиномицетами, сине-зелеными водорослями. В организме человека и животных биосинтез цианкобаламина осуществляется микрофлорой кишечника. Затем он накапливается в печени, почках, стенке кишечника жвачных животных. Биосинтезом в кишечнике потребность человека в витамине В₁₂ полностью не обеспечивается, поэтому необходимо поступление его с пищей животного происхождения, так как в растительной пище он отсутствует. Цианкобаламин содержится не только в печени,

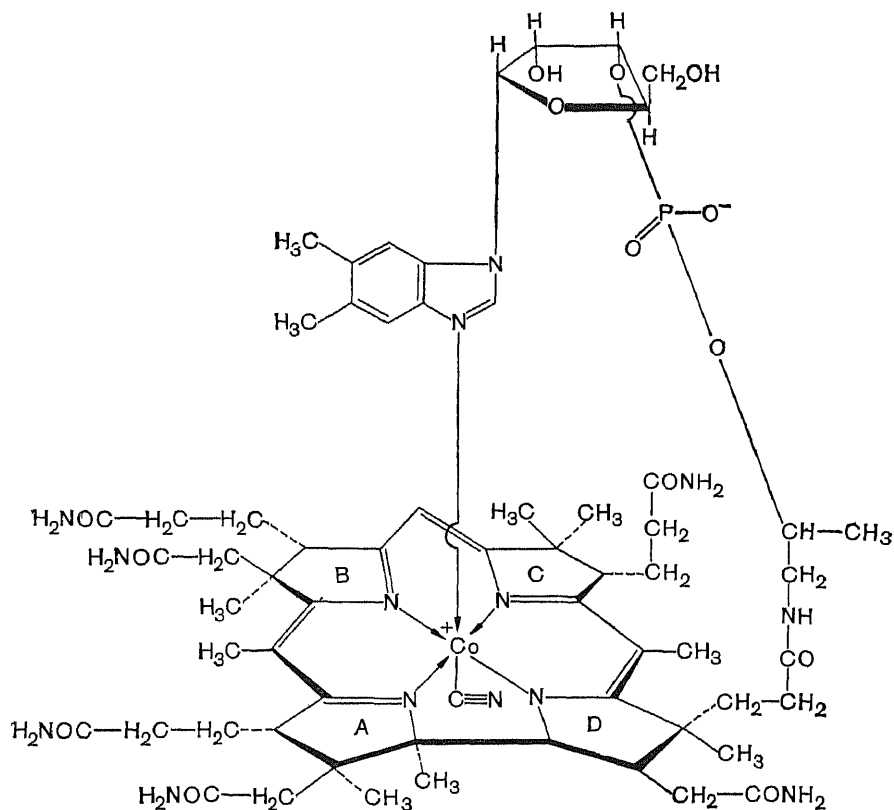
почках, но и в рыбной муке, яйцах, молоке, а также в курином и коровьем помете.

70.2 Получение цианкобаламина из печени животных неэкономично вследствие ничтожного выхода (из 1 т около 0,02 г). В настоящее время в промышленности получают цианкобаламин как побочный продукт в производстве стрептомицина из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces griseus*. Выход того и другого вещества можно направленно регулировать, меняя условия проведения ферментативного процесса (температура, pH среды, компоненты и т. д.). Повышает выход цианкобаламина внесение в культуральную жидкость солей кобальта.

Извлекают цианкобаламин из культуральной жидкости методом адсорбционной хроматографии на активированном угле.

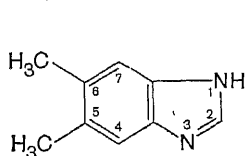
Происхождение названия «цианкобаламин» объяснено наличием в его молекуле кобальта, циангруппы и большого числа атомов азота. Это пока единственный известный витамин, являющийся комплексным соединением, содержащим в молекуле атом металла.

70.3. Цианкобаламин представляет собой сложное соединение, эмпирическая формула которого $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$. Структура цианкобаламина была установлена в 1953—1955 гг., а затем подтверждена синтезом, осуществленным в 1972 г. Р. Вудвордом в США и Н. Эшенмозером в Швейцарии. По химическому строению он может быть отнесен к производным внутреннего кобальтового комплекса пуклеотида бензимидазола и макроциклической корриновой системы:

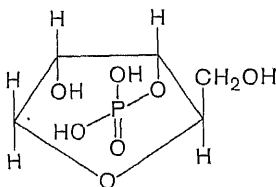


Таким образом, молекула цианкобаламина состоит из двух связанных между собой частей: нуклеотида бензимидазола и корриновой системы.

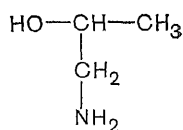
70.4. Нуклеотид включает следующие связанные между собой структурные элементы: 5,6-диметилбензимидазол, α -D-рибофуранозу (фосфорный эфир α -D-рибозы) и D-1-аминопропанол-2:



5,6-диметилбензимидазол



α -D-рибофуранозы фосфат



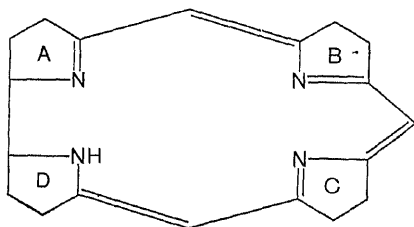
D-1-аминопропанол-2

Нуклеотид с корриновой системой соединен пептидной связью

Второй атом азота 5,6-диметилбензимидазола связан координационной связью с атомом кобальта. Последний образует хелатное (внутрикомплексное) соединение с циангруппой и с атомами азота гидрированных пиррольных циклов корриновой системы. Таким образом, создается замкнутая (с одной стороны валентной, а с другой — ковалентной связью) циклическая система, в центре которой находится координационный атом кобальта.

Положительный заряд иона кобальта нейтрализуется отрицательно заряженным анионом фосфорной кислоты (содержащейся в D-рибофуранозе). Поэтому цианкобаламин представляет собой не только хелатное соединение, но и внутреннюю соль.

Макроциклическая планарная корриновая система включает четыре частично или полностью гидрированных пиррольных цикла. Они соединены между собой по α, α -положениям циклов А—В, В—С и С—D тремя мезо-углеродными атомами и одной непосредственной α, α -связью между циклами А и D. Корриновая система имеет шесть сопряженных двойных связей и девять асимметрических атомов углерода:



коррин

Корриновая система цианкобаламина включает шесть первичных амидных групп (три ацетамидные и три пропионамидные), а также восемь метильных групп.

70.5. Кроме цианкобаламина, содержащего циангруппу, известны кобаламины, которые включают в молекулу другие анионы. Из природных источников или синтетическим путем получены оксикобаламин, нитриткобаламин, сульфаткобаламин, хлоркобаламин, бромкобаламин и др. Они проявляют B_{12} -витаминную активность и сходны с цианкобаламином по физическим свойствам.

Из природных источников выделены вещества, родственные по химическому строению кобаламинам, но не обладающие B_{12} — витаминной активностью. Они продуцируются микроорганизмами подобно кобаламинам и называются псевдовитаминами B_{12} , или псевдокобаламинами. По химическому строению псевдокобаламины отличаются тем, что содержат в молекуле не 5,6-диметилбензимидазолнуклеозид, а другие основания. Кобаламины и псевдокобаламины различаются также

по физическим свойствам, в частности растворимостью в некоторых органических растворителях.

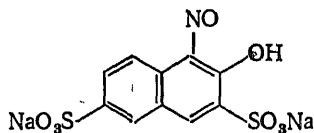
70.6. В ГФ X включен препарат цианкобаламин. Он отличается по внешнему виду от всех других препаратов витаминов характерной темно-красной окраской, обусловленной присутствием в молекуле атома кобальта (табл. 141).

Таблица 141

Свойства цианкобаламина

Название препарата	Описание	Растворимость
Суанособаламинум — цианкобаламин (ГФ X, ст. 192)	Кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха. Гигроскопичен	Трудно растворим в воде, растворим в спирте, практически нерастворим в эфире, хлороформе, ацетоне

70.7. Поскольку кобальт входит в состав координационного комплекса, он не диссоциирует в растворах. Обнаружить его можно после предварительного разрушения препарата путем сплавления с бисульфатом калия. Затем после нейтрализации полученной смеси открывают в нейтральной среде ион кобальта с помощью раствора нитрозо-Р-соли по образованию характерного красного окрашивания, сохраняющегося в кислой среде и при кипячении. Эта реакция основана на получении внутрикомплексного соединения кобальта с нитрозо-Р-солью, представляющей собой динатриевую соль 1-нитрозо-2-нафтол — 3,6-дисульфокислоты:



Для испытания подлинности и доброкачественности, а также количественного определения цианкобаламина ГФ X рекомендует использовать УФ-спектрофотометрию.

При испытании подлинности устанавливают наличие максимумов поглощения 0,002% водного раствора препарата при 278, 361 и 548 нм. Количественное спектрофотометрическое определение цианкобаламина выполняют при длине волны 361 нм, используя для этой цели водные растворы. Определять содержание препарата можно также фотоколориметрическим, микробиологическим и другими методами.

70.8. При испытании доброкачественности устанавливают содержание в препарате примеси псевдоцианкобаламина, который извлекают из препарата смесью крезола и четыреххлористого углерода.

Хранят препарат, учитывая гигроскопичность, в хорошо закупоренной таре, соблюдая асептические условия, ибо микрофлора поглощает витамин В₁₂. Необходимо также предохранять его от действия света. Водные растворы цианкобаламина устойчивы при pH 4,0—6,0. В более кислой (pH 2,0) или щелочной (pH 9,0—12,0) среде происходит разрушение препарата, особенно при повышенной температуре. Независимо от pH среды цианкобаламин неустойчив в растворах в присутствии окислителей, восстановителей, в том числе солей тяжелых металлов.

70.9. Применение цианкобаламина в медицинской практике связано с его активным влиянием на функцию кроветворения, созревание эритроцитов, свертывающую систему крови. Он оказывает положительное действие на функцию печени и нервной системы, обмен липидов и углеводов.

Суточная потребность взрослого человека 10—20 мкг витамина В₁₂.

Назначают цианкобаламин для лечения злокачественного малокровия, различных видов анемии, при лучевой болезни, заболеваниях печени, нервной системы, кожных и других заболеваниях.

Вводят цианкобаламин обычно внутримышечно, подкожно, внутривенно по 10—200 мкг, реже до 500 мкг. При приеме внутрь он плохо всасывается.

Выпускают в виде ампулированных растворов, содержащих по 30, 100, 200 или 500 мкг цианкобаламина в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Текст-задание

- 70.1. Для лечения злокачественного малокровия использовали ..., а затем ... препараты ... Позже ... установлено, что для этой цели необходимы ... фактора. Один из них содержится в ..., а второй получен ... и назван ... Цианкобаламин синтезируется в природе ... В организме человека и животных биосинтез осуществляется ..., затем происходит накопление цианкобаламина в ... Биосинтез не обеспечивает ..., поэтому необходимо ... Содержится цианкобаламин в ...
- 70.2. Цианкобаламин можно получить из ... с выходом ... Современный промышленный способ получения основан на ... Выход зависит от ... и может быть повышен путем ... Извлекают цианкобаламин ... Название этого витамина связано с ... Он является пока единственным ... соединением среди ...
- 70.3. Цианкобаламин — ... соединение с общей формулой: ... Строение его установлено в ... и подтверждено синтезом ... в ... Цианкобаламин может быть отнесен к производным ... Структурная формула цианкобаламина: ... Его молекула состоит из ... и ...
- 70.4. Нуклеотид включает три соединения: ... (их формулы: ...) и образует ... связь с ... Атом кобальта связан с ..., что создает ... систему, центром которой является ... Положительный заряд иона ... нейтрализуется ..., поэтому цианкобаламин не только ..., но и ... соль. Корриновая ... система включает ... цикла, связанных между собой ... Эта система имеет ... связей и ... атомов ее формула: ... Корриновая система цианкобаламина включает ... групп.
- 70.5. Известны кобаламины, содержащие в молекуле ... ионы, например, ... Они получены из ... или ... путем и сходны с ... по ... и ... активности. Псевдокобаламины отличаются от кобаламинов тем, что ... Растворимость псевдокобаламинов и кобаламинов ...
- 70.6. В ГФ X включен препарат цианкобаламин (...). Он представляет собой ... и отличается от ... характерной ... окраской, обусловленной ... Трудно растворим в ..., растворим в ..., практически нерастворим в ...
- 70.7. Кобальт можно обнаружить после ... путем ..., так как он связан в виде ... образовавшийся ион кобальта после ... открывают с помощью ..., формула которой: ... Реакция основана на ... и сопровождается появлением ... ГФ X рекомендует УФ-спектрофотометрию для ... Подлинность препарата устанавливают по наличию ... у ... растворов. Содержание препарата определяют при длине волны ... Известны также способы определения, основанные на ...
- 70.8. Примесь псевдоцианкобаламина обнаруживают, извлекая ... Хранят препарат с учетом ... в ... таре, соблюдая также ... условия, так как ... поглощает цианкобаламин. Предохраняют также от ... Водные растворы устойчивы при ... В присутствии ... препарат неустойчив.
- 70.9. Суточная потребность в витамине В₁₂ ... Применение его связано с влиянием на ... Назначают цианкобаламин для лечения ... Вводят ... по ..., реже до ... При приеме внутрь он ... Выпускают ... в виде ... по ... в 1 мл ...

АНТИБИОТИКИ

Глава 71. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

71.1. Антибиотиками называют вещества, продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и обладающие способностью оказывать избирательное бактериостатическое или бактерицидное действие. Избирательность проявляется в наличии специфического антимикробного спектра у каждого антибиотика.

Способность антибиотиков проявлять бактериостатическое или бактерицидное действие в отношении болезнетворных микроорганизмов, не оказывая при этом токсического действия на организм человека, используется для лечения различных заболеваний. Известно, что такого рода лекарственных препараты относятся к числу химиотерапевтических средств (с. 218).

Термин «антибиоз» возник в конце XIX века для обозначения явления угнетения микроорганизмов (и других живых организмов), в частности функции их ферментных систем, дыхания, питания, размножения и т. д.

В основе действия антибиотических веществ лежит явление антагонизма, открытое впервые Л. Пастером в мире микроорганизмов. Сущность этого явления заключается в том, что одни микроорганизмы подавляют рост и размножение других микроорганизмов. Таким образом обеспечивается преимущество в борьбе за существование.

Одна из первых попыток использования явления антагонизма принадлежит замечательному русскому ученому И. И. Мечникову, который использовал молочнокислые бактерии простокваши для подавления гнилостных бактерий в кишечнике.

Первые антибиотики были выделены из различных штаммов плесени.

Весьма примечательным является тот факт, что плесень еще в XI веке применялась в народной медицине Азербайджана. Сведения об антибактериальных свойствах плесени рода *Penicillium* встречаются в работах Л. Пастера, выполненных в 1862—1868 гг.

В 1871—1872 гг. русские ученые В. А. Манассеин и А. Г. Полотебнов опубликовали интересные данные о влиянии на бактерии зеленой плесени (*Penicillium glaucum*). В частности, В. А. Манассеин установил отсутствие бактерий в культуральной жидкости при выращивании указанной плесени. А. Г. Полотебнов экспериментально доказал, что очистка от гноя и заживление рап происходит быстрее, если к ней приложить плесень. Им впервые была высказана мысль о практическом использовании плесени в медицине.

В 1877 г. русский врач П. В. Лебединский показал, что под влиянием плесени уменьшается число бактерий в желудочно-кишечном тракте.

Антибиотическое действие плесени было подтверждено в 1904 г. ветеринарным врачом М. Г. Тартаковским в опытах с возбудителем куриной чумы.

Эти замечательные открытия наших русских ученых не получили широкой известности и дальнейшего развития в царской России. Поэтому первое исследование плесени *Penicillium notatum* связывают с именем английского микробиолога А. Флеминга, который в 1928 г. обнаружил ее антибиотические свойства в отношении золотистых стафилококков. Однако А. Флемингу не удалось выделить в чистом виде антибиотик, названный им пенициллином. Только Х. Флори и Дж. Чейн в 1940 г. разработали способ выделения пенициллина из культуральной жидкости и в опытах на мышах установили его лечебное действие при кокковых инфекциях.

Толчком к проведению этих исследований явилось выделение и открытие антибиотических свойств тиротрицина, осуществленное Р. Дюбо в 1939 г.

71.2. Заслуга в создании советского пенициллина, разработки способов его получения из различных штаммов плесени принадлежит проф. З. В. Ермольевой. Эти исследования проводились в годы Великой Отечественной войны и тотчас внедрялись в медицинскую практику госпиталей усилиями замечательного советского хирурга Н. Н. Бурденко.

Так, последовательное накопление научных фактов и экспериментального материала привело к величайшему открытию XX века — созданию принципиально нового лекарственного вещества. Начиная с 1939—1940 гг. исследования в области антибиотиков развиваются бурными темпами.

В 1942 г. советские ученые Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова получили советский грамицидин из почвенных бактерий. В 1944 г. А. Шатц, Е. Буги и З. А. Ваксман открыли стрептомицин. Продуцирующие его лучистые грибы в последующие годы явились источником получения многих новых антибиотиков (канамицины, неомицины, новобиоцины и т. д.).

В 1947 г. Дж. Эрлих и К. Барц выделили хлоромидетин. Выяснение его химической структуры позволило вскоре осуществить промышленный синтез этой группы антибиотиков.

В 1947—1948 гг. открыты первые антибиотики из группы полимиксинов, а два года спустя получен ряд антибиотиков, известных под названием тетрациклины. В СССР биосинтез хлортетрациклипа был осуществлен в 1952 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков (ВНИИА).

В последующие годы внимание исследователей привлекла группа антибиотиков сходной химической структуры, в основе которой лежит макроциклическое кольцо (эритромицин, олеандомицин и др.). Большой вклад в развитие исследований антибиотиков внесли советские ученые М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, С. М. Навашин и другие.

РОЛЬ АНТИБИОТИКОВ В РАЗВИТИИ ХИМИОТЕРАПИИ

71.3. После успешного применения химиотерапевтических средств из классов красителей (с. 219), элементарноорганических соединений (с. 219), сульфаниламидных препаратов (с. 194), внедрение в медицинскую практику антибиотиков было своеобразной революцией, новой эрой в лекарствоведении, которая помогла человечеству победить ряд тяжелых заболеваний, вернуть к жизни миллионы людей.

Достаточно указать, что благодаря применению антибиотиков смертность от воспаления легких снизилась в 10 раз, острой дизентерии — в 11 раз, заражений крови и воспалений брюшины — в 4—5 раз. Причина столь высокой эффективности антибиотиков заключается в избирательности их воздействия на патогенные микроорганизмы.

Советское здравоохранение располагает сейчас ценнейшими антибиотическими препаратами. В нашей стране создана мощная антибиотическая промышленность. За последние годы производство антибиотиков увеличилось в 3 раза.

Обязательными условиями пригодности использования антибиотика в качестве лекарственного средства являются наличие антимикробной активности в отношении патогенных для человека микроорганизмов, сохранение этой активности в условиях человеческого организма и, наконец, отсутствие токсического действия. Именно поэтому из описанных многих сотен антибиотиков лишь несколько десятков нашли применение в медицинской практике. Ученые ведут непрерывную работу не только в области поиска новых, но и совершенствования широко известных антибиотиков.

Очень показательны, например, исследования по созданию новых препаратов группы пенициллинов. Известно, что первые препараты пенициллинов отличались нестойкостью. В настоящее время разработаны препараты пенициллина, достаточно эффективные при приеме внутрь (феноксиметилпенициллин). Получены лекарственные формы, обладающие пролонгированным действием, которые после однократного введения оказывают эффект в течение нескольких суток.

Важнейшим этапом в исследовании пенициллина, своеобразным его «вторым рождением» явилось открытие в 1959 г. группой молодых английских ученых способа синтеза б-аминопенициллановой кислоты. Это вещество представляет собой своеобразное «пенициллиновое ядро», на основе которого можно создавать полусинтетические пенициллины.

Созданные в последние годы полусинтетические пенициллины — метициллин, оксациллин не инактивируются ферментом пенициллиназой, имеют более широкий диапазон применения и успешно используются для лечения инфекций, вызванных устойчивыми стафилококками.

Широкие исследования в этом направлении ведутся во ВНИИА (С. М. Навашин и др.).

Наличие большого арсенала лекарственных средств среди антибиотиков создает огромные возможности для лечения различных заболеваний. Однако успех антибиотикотерапии зависит от умелого, рационального применения препаратов. Необходимо учитывать не только форму и фазу заболевания, чувствительность к антибиотику микроба — возбудителя болезни, но и состояние макроорганизма, возможность осложнений и аллергических реакций. Ввиду этого совершенно недопустимо самолечение антибиотиками без назначения врача.

Широкое использование антибиотиков в качестве лекарственных средств постепенно приводит к повышению устойчивости первоначально чувствительных к их действию патогенных микроорганизмов. Для предупреждения такого явления пользуются различными комбинациями одновременного применения различных антибиотиков, сочетаниями их с сульфаниламидными препаратами. Все большее значение приобретают так называемые резервные антибиотики, по отношению к которым еще не выработались устойчивые формы микроорганизмов. Их применяют в тех случаях, когда общеупотребительные антибиотики (пенициллин, стрептомицин и др.) не оказывают должного эффекта.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

714. Высокая эффективность антибиотиков как лекарственных средств, широкие масштабы их применения в медицине, ветеринарии, в различных отраслях сельского хозяйства, в пищевой и консервной промышленности способствовали созданию особой отрасли производства — промышленности антибиотиков. Особенностью этой отрасли является сочетание биологических (ферментационных) и химических процессов.

Получение большинства антибиотиков основано на микробиологическом синтезе, который происходит в клетке микроорганизма. Для биосинтеза используют чаще всего микроорганизмы из группы плесневых или лучистых грибов.

Важнейшим условием производства антибиотиков является изыскание высокопроизводительных штаммов микроорганизмов — антагонистов, которые образуют вещества, бактериостатически действующие на болезнетворные микробы. Отобранные наиболее активные образцы подвергают селекции, воздействуя различными физическими факторами (ультрафиолетовыми, рентгеновскими лучами, быстрыми нейтронами) или химическими веществами. Таким путем можно получить микроорганизм, который продуцирует в десятки и даже в сотни раз больше антибиотика, чем исходный.

Микробная клетка выполняет роль сложнейшей химической лаборатории, в которой происходят очень тонкие процессы, недоступные пока для органического синтеза. Причем для их проведения не требуются высокие температуры и давлений, катализаторов и других условий.

Биосинтез выполняют в специальных аппаратах — ферментерах емкостью несколько десятков тысяч литров. Ферментацию осуществляют «глубинным способом», который заключается в том, что рост плесени и образование антибиотика происходит по всей толще ферментационной массы. Каждый из микроорганизмов требует специальных условий: температуры, подачи воздуха (аэрации), питательной среды, продолжительности процесса. Для обеспечения жизнедеятельности микроорганизма и максимального накопления антибиотика необходимы специальные питательные среды. Регулируя качественный и количественный состав их ингредиентов, можно существенно влиять на выход антибиотика.

Выделяют антибиотики из культуральной жидкости с помощью адсорбционной или ионообменной хроматографии, экстракцией различными органическими растворителями и при различных значениях рН среды, путем осаждения. Очистку антибиотика-сырца осуществляют хроматографическим методом или с помощью противоточной экстракции в специальных аппаратах с последующей перекристаллизацией. Выделенный кристаллический антибиотик подвергают тщательному химическому и биологическому контролю.

Весь процесс производства антибиотиков осуществляют в строго соблюдаемых асептических условиях.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

151. Широкие научные исследования привели к открытию около 1500 антибиотиков; более 500 из них исследованы с точки зрения химического строения, около 50 применяются в медицинской практике. Все это настоятельно требовало создания рациональной классификации этой группы веществ.

Известны различные типы классификации антибиотиков. по растворимости в различных растворителях, по биологическому происхождению, по видам микроорганизмов, продуцирующих антибиотики. На первом этапе изучения антибиотиков последний тип классификации был относительно целесообразен. Однако впоследствии было выяснено, что одни и те же антибиотики продуцируются различными микроорганизмами, а иногда и высшими растениями. Вместе с тем установлено, что некоторые микробы могут образовывать несколько антибиотических веществ, различающихся по физическим, химическим свойствам и биологическому действию.

В медицине используют классификацию антибиотиков по спектру антибактериального действия.

Для антибиотиков, структура которых установлена, наиболее целесообразной и научно обоснованной является химическая классификация. Она используется в фармацевтической химии, так как позволяет изучать зависимость между структурой и физико-химическими свойствами антибиотиков, а также разрабатывать способы контроля их качества на основе наличия в молекулах тех или иных функциональных групп.

Подобно другим лекарственным препаратам из числа природных соединений с активным биологическим действием антибиотики классифицируют на следующие группы.

1. Антибиотики ациклического строения.
2. Антибиотики алициклического строения (группа тетрациклинов и др.).
3. Антибиотики ароматического ряда, например группа левомицетина.
4. Антибиотики гетероциклической структуры (пенициллины, циклосерин, гризеофульвин и др.).
5. Стрептомицины и родственные им антибиотики-макролиды (эритромицин, олеандомицин и др.) и антибиотики-аминогликозиды (неомицины, мономицин, канамицин и др.).
6. Антибиотики-полипептиды (граммицидины, полимиксины, альбомицины, актиномицины и т. д.).
7. Антибиотики неуставленного строения. Большая группа веществ, структура которых мало изучена в химическом отношении.

В последующих главах в соответствии с химической классификацией будут рассмотрены препараты антибиотиков, включенных в ГФ X.

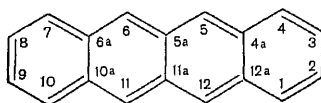
Текст-задание

- 71.1. Антибиотиками называют вещества ..., обладающие ... Способность антибиотиков проявлять ... используется для ..., т. е. они являются ... средствами. Термин «антибиоз» означает ... В основе действия антибиотиков лежит открытое ... явление ..., сущность которого ... Русский ученый ... использовал это явление для ... Первые антибиотики выделены из ..., сведения об ... которой известны ... В. А. Манассеин и А. Г. Полотебнов в ... установили ... Русские врачи ... подтвердили ... Однако эти исследования не получили ... Открытие пенициллина связывают с именем ..., который в ... обнаружил ... Способ выделения пенициллина из ... разработан ... в ...
- 71.2. В СССР пенициллин был получен ... в период ... Он внедрен ... в практику ... Создание пенициллина является результатом ..., оно положило начало ... В 1942 г. ... получили из ... советский ..., а в ... был открыт стрептомицин ... учеными ... Хлормицетин выделен ... в ..., а затем осуществлен его ... в результате ... В 1947—1948 гг. открыта группа ..., а спустя ... получены ... Затем были изучены антибиотики, имеющие в структуре ... и антибиотики, оказывающие ...
- 71.3. Внедрение антибиотиков дало возможность ..., снизить смертность от ... Такая эффективность является результатом ... Производство антибиотиков в ... возросло за ... в .. раза. Пригодность применения антибиотика определяется его ... поэтому ... Проводятся исследования в области поиска ... Получены препараты ..., эффективные при ..., обладающие ... действием в течение ... Благодаря осуществлению ... синтеза ... получены ... пенициллины, отличающиеся ... Эти исследования ведутся во ... Успех антибиотикотерапии зависит от ... Для предупреждения привыкания ... используют комбинации ... и... антибиотики, по отношению к которым ...
- 71.4. Особенностью антибиотической промышленности является ... Получение антибиотиков основано на ... Отбор и селекцию ... штаммов ... осуществляют путем ... Микробная клетка выполняет роль ... Биосинтез проводят в ..., способом ..., сущность которого ... Выход антибиотика зависит от ... Выделяют антибиотики из ... с помощью ... Очистку производят путем ..., затем препарат подвергают ... Производство необходимо вести в ... условиях.
- 71.5. Открытие ... антибиотиков, установление химической структуры более ... из них потребовало создания ... Антибиотики классифицировали по ... Наиболее целесообразной была классификация по .., но затем установили, что ... В ме-

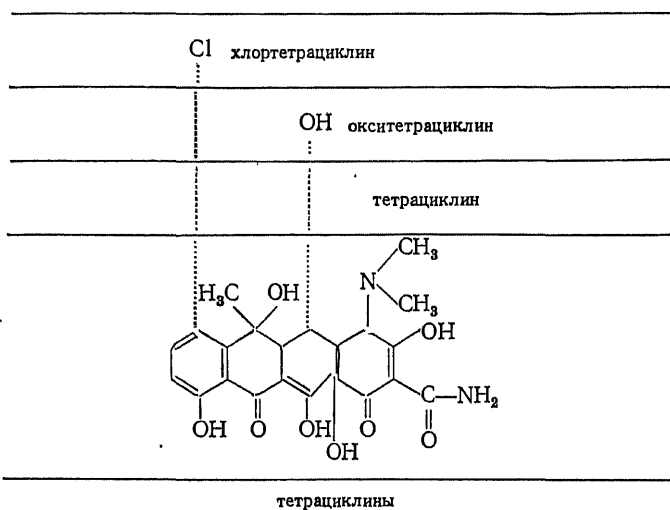
дичине используют классификацию по Для антибиотиков с ... структурой и для ... наиболее приемлема ... классификация. Она создает возможности для Антибиотики по ... классифицируют на следующие группы

Глава 72. АНТИБИОТИКИ АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

72.1. К антибиотикам алициклического строения относится группа тетрациклинов, представляющих собой замещенные полиоксиполикарбонильные гидроароматические соединения. Основу химической структуры этой группы антибиотиков составляет частично гидрированное ядро тетрацена (нафтацена). Молекула тетрацена включает четыре конденсированных ядра бензола:



Препараты антибиотиков группы тетрациклина сходны между собой по химической структуре. Это сходство наглядно отображено на схеме, описанной Т. Коржибским и В. Куриловичем:



Для получения препаратов антибиотиков тетрациклинового ряда используют микроорганизмы *Streptomyces aureofaciens* и *Streptomyces rimosus*. Питательной средой при биосинтезе служат природные продукты, содержащие углерод и азот: соевая мука, крахмал, кукурузный экстракт, сахароза, аминокислоты, соли аммония и т.д. Биосинтез тетрациклина активизируется в присутствии бромидов, а хлортетрациклина — добавлением ионов хлора. Из минеральных солей в питательные среды вносят карбонат кальция, сульфаты, фосфаты, небольшие количества солей железа, марганца, цинка, а также органических кислот, оксисоединений, аминов и других веществ.

Процесс ферментации длится 24—72 ч он ведется при 24—30 °С в нейтральной среде при непрерывной аэрации. После отделения мицелля тетрациклины выделяют из культуральной жидкости экстракцией, осаждением или адсорбцией. Экстракцию производят с помощью органических растворителей в слабощелочной или слабокислой среде. Для осаждения используют способность тетрациклинов образовывать не-

растворимые двойные комплексные соли с катионами двухвалентных металлов; адсорбентами наиболее часто служат окись алюминия и ионообменные смолы.

Очистку препаратов производят переосаждением, хроматографическим методом или противоточным распределением в системе бутанол — кислый буферный раствор.

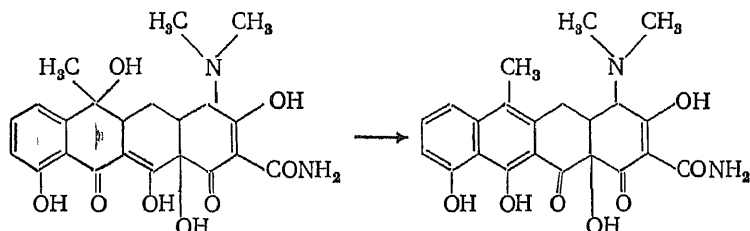
72.2. В ГФ X включены пять препаратов антибиотиков тетрациклинового ряда. Два из них (тетрациклин и окситетрациклина дигидрат) представляют собой основания, а остальные три — гидрохлориды (табл. 142).

По физическим свойствам это кристаллические вещества желтого или светло-желтого цвета, без запаха, горького вкуса. Растворы препаратов в соляной кислоте вращают плоскость поляризованного луча влево, поэтому удельное вращение является одной из физических констант, подтверждающих подлинность (см. табл. 142).

Растворимость препаратов в воде различна. Тетрациклина основание очень мало растворимо в воде, окситетрациклина дигидрат мало растворим в воде. Из гидрохлоридов очень мало растворим в воде хлортетрациклина гидрохлорид; гидрохлориды тетрациклина и окситетрациклина хорошо растворимы в воде. В спирте препараты трудно растворимы, но легко растворимы в разбавленных минеральных кислотах и растворах щелочей.

72.3. Подлинность по ГФ X устанавливают с помощью цветных реакций. Реактивом, позволяющим отличать антибиотики друг от друга, является концентрированная серная кислота, под действием которой образуются ангидропроизводные.

Так, в частности, тетрациклин окисляется в ангидротетрациклин:



В среде концентрированной серной кислоты ангидропроизводные затем превращаются в окрашенные продукты окисления. При этом препараты тетрациклина окрашиваются в фиолетовый цвет, окситетрациклина — в пурпурно-красный, а хлортетрациклина гидрохлорид приобретает цвет кобальтового синего, переходящий в зеленый, затем в оливковый.

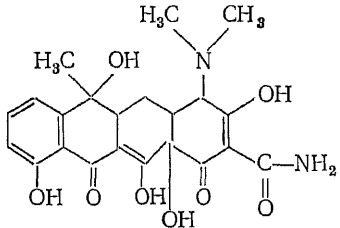
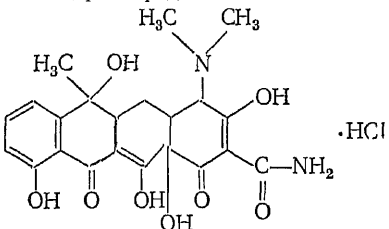
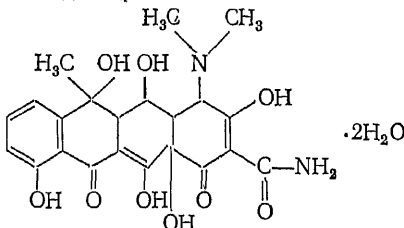
При последующем добавлении к окрашенному раствору тетрациклина хлорида окисного железа фиолетовая окраска переходит в коричневую или красно-коричневую. Окситетрациклина дигидрат и гидрохлорид под действием хлорида окисного железа в спиртовой среде приобретают коричневую окраску. Образование окрашенных продуктов в этом случае обусловлено наличием фенольных гидроксильных групп в молекулах.

72.4. ГФ X рекомендует также подтверждать подлинность препаратов спектрофотометрическим методом по значениям величин оптической плотности растворов препаратов или продуктов их взаимодействия с кислотами и щелочами (табл. 143).

В гидрохлоридах тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина обнаруживают ион хлора (с. 18).

Гидрохлорид хлортетрациклина можно идентифицировать по выделению из раствора золотисто-желтого осадка основания препарата

Свойства препаратов тетрациклинов

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Tetracyclinum — тетрациклин</p>  <p>4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен — 2-карбоксамид (ГФ X, ст 664)</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха горького вкуса. Гигроскопичен. Удельное вращение от -265 до -275° в пересчете на сухое вещество (1% раствор препарата в 0,1 н растворе соляной кислоты)</p>	<p>Очень мало растворим в воде, трудно растворим в спирте</p>
<p>Tetracyclini hydrochloridum — тетрациклина гидрохлорид</p>  <p>4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид (ГФ X, ст 663)</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Удельное вращение от -239 до -258° в пересчете на сухое вещество (1% раствор препарата в 0,01 н растворе соляной кислоты)</p>	<p>Растворим в воде и трудно растворим в спирте</p>
<p>Oxytetracyclini dihydras — окситетрациклина дигидрат</p>  <p>4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид дигидрат (ГФ X, ст 496)</p>	<p>Светло-желтый кристаллический порошок без запаха. Удельное вращение от -188 до -200° (1% раствор препарата в 0,1 н растворе соляной кислоты)</p>	<p>Мало растворим в воде, легко растворим в разбавленных кислотах и щелочах</p>

Продолжение

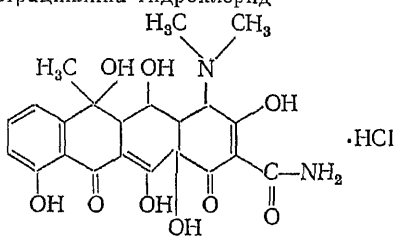
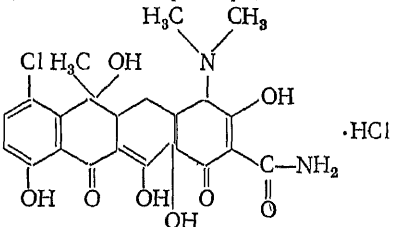
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Оxytetracyclini hydrochloridum — окситетрациклина гидрохлорид</p>  <p>4-Диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,5,6,10,12,12а-гексаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид (ГФ X, ст. 497)</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Удельное вращение от -188 до -200° в пересчете на сухое вещество (1% раствор препарата в 0,1 н. растворе соляной кислоты)</p>	<p>Легко растворим в воде и трудно растворим в спирте</p>
<p>Chlortetracyclini hydrochloridum — хлортетрациклина гидрохлорид</p>  <p>7-Хлор-4-диметиламино-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагидро-3,6,10,12,12а-пентаокси-6-метил-1,11-дикетонафтацен-2-карбоксамид гидрохлорид (ГФ X, ст. 164)</p>	<p>Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Удельное вращение от -230 до -245° (0,5% водный раствор препарата)</p>	<p>Очень мало растворим в воде, мало растворим в этиловом и метиловом спиртах, практически переставшим в хлороформе и ацетоне</p>

Таблица 143

Величины оптической плотности растворов тетрациклинов (по ГФ X)

Препарат	Растворитель или реактив	Концентрация раствора препарата, %	Длина волны, нм	Пределы оптической плотности
Тетрациклина гидрохлорид	0,5 н. раствор едкого натра	0,01	380	0,36—0,38
Окситетрациклина гидрат	0,01 н. раствор соляной кислоты	0,002	353	0,54—0,58
Окситетрациклина гидрохлорид	То же	0,002	353	0,54—0,58
Хлортетрациклина гидрохлорид	1 н. раствор серной кислоты	0,001	274	0,74—0,76

(температура плавления $168-169^\circ\text{C}$). Оно растворяется в избытке раствора щелочи ввиду образования фенолята.

Описаны также цветные реакции на антибиотики этой группы с нитропруссидом натрия, реактивом Несслера. Наличие в молекулах фенольных гидроксильных групп обуславливает образование азокрасителей при взаимодействии с различными диазосоединениями.

Для качественного анализа антибиотиков тетрациклинового ряда используют их способность образовывать в определенных условиях

флюоресцирующие продукты. Так ГФ X рекомендует устанавливать подлинность хлортетрациклина гидрохлорида по голубой флюоресценции (наблюдаемой в ультрафиолетовом свете), которая возникает при нагревании препарата в растворе едкого натра (рН 7,0—9,0).

72.5. Биологическую активность тетрациклиновых антибиотиков в препаратах определяют по ГФ X способом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ X, с. 943). Точность определения этим методом находится в пределах $\pm 5\%$.

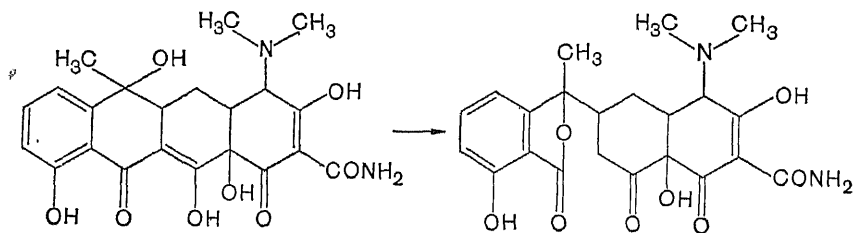
Для количественного определения используют также спектрофотометрию в УФ-области. Известны способы колориметрического определения, основанные на использовании цветных реакций с раствором хлорида окисного железа, с диазосоединениями и другими реактивами. Описаны способы флуорометрического определения, сущность которых заключается в измерении интенсивности количественно образующихся из препаратов флуоресцирующих продуктов (Ф. В. Бабилов).

Один микрограмм каждого химически чистого фармакопейного препарата соответствует специфической активности, равной одной единице действия (ЕД). Следовательно, 1,0 г препарата соответствует 1 000 000 ЕД.

72.6. Хранят препараты тетрациклинов по списку Б в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. При хранении на свету они темнеют. Упаковывают препараты в стеклянные, хорошо закупоренные банки оранжевого стекла с навинчивающимися крышками, залитыми парафином (мастикой) или в другую подходящую тару.

Водные растворы гидрохлоридов тетрациклина и окситетрациклина при стоянии постепенно мутнеют вследствие выпадения оснований. В слабокислой среде растворы препаратов гидрохлоридов относительно устойчивы. В растворах кислот и щелочей, особенно при нагревании, они легко разрушаются.

Инактивация щелочных растворов обусловлена образованием изотетрациклиновых производных. Например, тетрациклин превращается в изотетрациклин:



Идентичные продукты образуют окситетрациклин и хлортетрациклин.

72.7. Антибиотики тетрациклинового ряда отличаются широким спектром антибактериального действия. Они эффективны не только при лечении заболеваний, вызванных грамположительными и грамотрицательными микробами, но также риккетсиями и некоторыми простейшими, устойчивыми к пенициллину и стрептомицину.

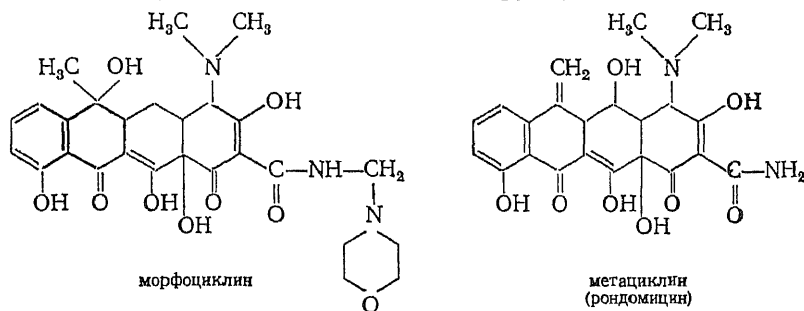
Применяют препараты этой группы при пневмонии, бактериальной и амебной дизентерии, коклюше, гонорее, бруцеллезе, туляремии, сыпном и возвратном тифе и других инфекционных заболеваниях.

Назначают внутрь в виде таблеток, капсул, суспензий по 0,1—0,2—0,3 г 3—5 раз в день. Курс лечения 7—8 дней. Высшие дозы (внутри): разовая 0,5 г, суточная 2,0 г.

Тетрациклина гидрохлорид и окситетрациклина гидрохлорид применяют для внутримышечных инъекций по 0,1 г в 0,5% растворе новокаина. Наружно назначают 1—3% мазь для лечения глазных заболе-

ваний (трахомы, кератитов, язв роговицы, острых конъюнктивитов), ожогов, флегмон и других заболеваний кожи.

Высокая эффективность, широкий спектр антибактериального действия тетрациклинов вызвали большой интерес исследователей. В последние годы получены и внедрены в медицинскую практику новые высокоактивные препараты этого ряда: морфоциклин, представляющий собой морфолинметилтетрациклин, метациклин (рондомицин), имеющий в положении 6 молекулы окситетрациклина метилеповую группу (вместо метильной и оксигрупп):



Созданы также комбинированные лекарственные формы антибиотиков: олететрин (сигмамицин), представляющий собой сочетание тетрациклина и антибиотика — макролида олеандомицина фосфата (в соотношении 2 : 1), олеморфоциклин, являющийся смесью морфоциклина и олеандомицина (в соотношении 1,5 : 1).

Указанные сочетания оказались эффективными в тех случаях, когда другие тетрациклиновые антибиотики не подавляли рост болезнетворных бактерий.

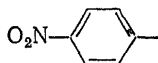
Текст-задание

- 72.1. Группу антибиотиков ... строения составляют .., представляющие ... Основой их структуры является ядро ..., включающее ... Формула тетрацена: ... Структура тетрациклинов сходна ..., ее можно изобразить схемой: ... Для получения тетрациклинов используют штаммы ... Питательная среда включает ... Биосинтез длится ... в условиях ... Выделяют тетрациклины из ... путем ..., очистку производят ...
- 72.2. В ГФ X включены препараты тетрациклин (.), тетрациклина ... (...), окситетрациклина ... (...) и ... (...), хлортетрациклина .. (.); их формулы: ..., рациональные названия ... По физическим свойствам они представляют собой ..., их растворы в ... вращают плоскость ..., что служит ... По растворимости в воде препараты можно разделить на ...; в спирте ... В ... кислотах и растворах щелочей препараты ...
- 72.3. Реактивом, позволяющим установить подлинность ..., является ... В результате реакции образуются ..., например в случае тетрациклина по схеме: ... Затем ангидропроизводные под действием ... превращаются в ..., приобретая ... окраску. Последующее добавление ... к растворам ... приводит к ... Окситетрациклина ... и ... под действием ... в ... среде окрашивается в ... вследствие ...
- 72.4. Препараты, растворенные в .., идентифицируют по значениям ... Ион хлора в ... обнаруживают реакцией: ... по ... Гидрохлорид тетрациклина идентифицируют по выделению ..., растворимого в ..., ввиду образования ... Известны также цветные реакции на ... с ...
ГФ X рекомендует устанавливать подлинность ... по образованию ..., которая возникает при ...
- 72.5. По ГФ X определяют ... активность препаратов способом ..., точность которого ... Количеством определяют также ... методом, колориметрически с помощью ... и флюорометрическим методом, основанным на ... 1 мкг препарата соответствует ..., т. е. 1,0 г содержит ... ЕД.
- 72.6. Хранят по списку ... в ... месте, при ... температуре. На свету препараты ..., поэтому их упаковывают в ... или ... Устойчивость растворов зависит от ..., например, ... В щелочной среде происходит ... с образованием .. по схеме: ...
- 72.7. Спектр ... действия тетрациклинов ..., они эффективны в отношении ... Препараты ... применяют при ... Назначают внутрь в виде ... по ... в течение ...

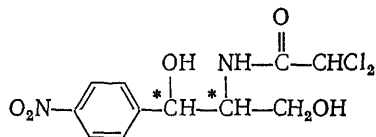
дней. Вышие дозыВнутримышечно по ... , растворенного в ... применяют Наружно назначают ... для лечения В последние годы созданы новые производные тетрациклинов ... , они отличаются по структуре от ... только: Получены также ... лекарственные формы ... , представляющие собой ... и отличающиеся

Глава 73. АНТИБИОТИКИ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

73.1. В настоящее время известно большое количество антибиотиков, являющихся ароматическими соединениями. Из них важнейшим лекарственным средством является хлорамфеникол, или левомецетин, обнаруженный впервые в 1947 г. в культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces venezuelae*. Ценные фармакологические свойства, высокая активность и широкий спектр антибактериального действия способствовали проведению разносторонних исследований левомецетина. В начале 1949 г. установлена его химическая структура, и в том же году вначале американскими, а затем советскими исследователями осуществлен синтез. Левомецетин был первым антибиотиком, химический синтез которого внедрен в промышленном масштабе, в то время как большинство других антибиотиков получают путем биосинтеза. Этому в значительной степени способствовала сравнительно простая химическая структура левомецетина. Он относится к числу производных *p*-нитробензола:

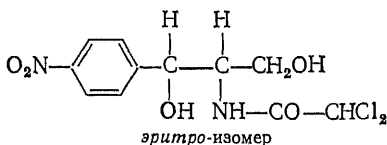
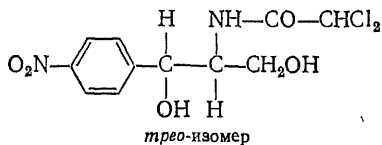


73.2. По химическому строению левомецетин представляет собой *m*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3:



Молекула этого соединения включает два асимметрических атома углерода, поэтому возможно существование четырех пространственных изомеров: *D-трео*, *L-трео*, *D-эритро*, *L-эритро*.

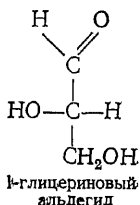
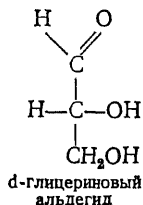
Трео- и *эритро*-изомеры отличаются пространственным расположением функциональных групп в молекуле:



Этот вид изомерии наблюдается также у эфедрина (с. 407).

Левомецетин является *трео*-изомером, т. е. соответствует в отношении изомерии псевдоэфедрину.

73.3. По характеру конфигурации асимметрического атома углерода в положении 1 оптически активные соединения относят к *D*-ряду и *L*-ряду. *D*-ряд составляет соединения, имеющие конфигурацию, подобную *d*-глицериновому альдегиду, а *L*-ряд — соответственно *l*-глицериновому альдегиду:



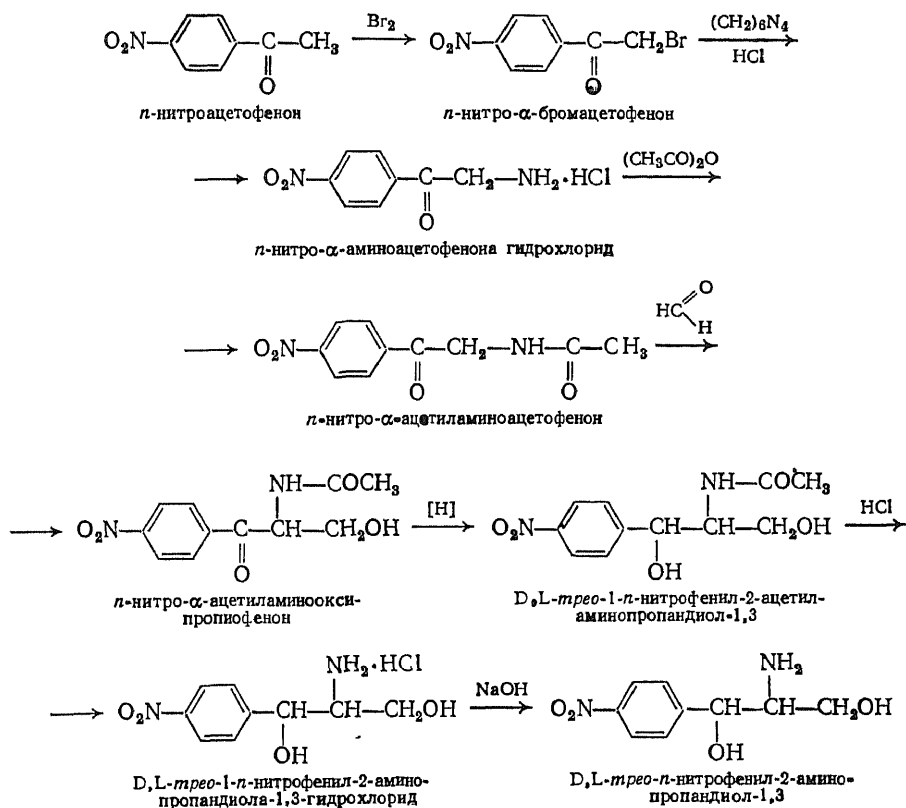
Оптическая активность зависит от конфигурации у всех асимметрических атомов углерода, поэтому как в D-ряду, так и в L-ряду могут быть и левовращающие и правовращающие изомеры. Знак вращения плоскости поляризованного луча (+) или (-) указывается в скобках после обозначения конфигурации.

Геометрические и оптические изомеры *n*-нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3 отличаются по физиологической активности. D (-) и L (+) эритро-формы являются токсичными веществами и поэтому в медицине не применяются. Природный хлорамфеникол соответствует D (-)-*трео*-изомеру, т. е. является левовращающим изомером *трео*-формы. Ввиду этого он получил название «левомицетин». L (+)-*трео*-изомер (правовращающий антипод левомицетина) — физиологически неактивное вещество. Смесь D (-)- и L (+)-*трео*-изомеров под названием «синтомицин» ранее применялась в медицинской практике.

73 4. Получают левомицетин синтетическим путем, выделяя на определенных этапах синтеза необходимые изомеры. Учитывая различие в физиологической активности, процессы выделения и очистки изомеров представляют собой важнейшие этапы получения препарата.

Из многочисленных источников синтеза наиболее экономичным и доступным является *n*-нитроацетофенон.

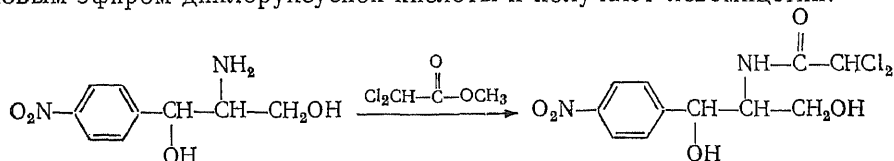
Вначале синтезируют так называемое основание левомицетина (D,L-*трео*-1-*n*-нитрофенил-2-аминопропандиол-1,3)



Последние три этапа синтеза осуществляют с выделением D, L-*трео*-изомера. Его образованию способствуют определенные условия восстановления *n*-нитро- α -ацетиламино- β -оксипропиофенона.

Полученное «основание» разделяют на оптические антиподы путем последовательной кристаллизации из водного раствора или с примене-

нием D-винной кислоты. Затем на D (—)-трео-изомер действуют метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты и получают левомицетин:



73.5. В ГФ X включены левомицетин и левомицетина стеарат. Препараты представляют собой белые с желтоватым или желтовато-зеленоватым оттенком кристаллические вещества без запаха. Левомицетина стеарат отличается от левомицетина отсутствием горького вкуса, а также температурой плавления (табл. 144). Изменение вкусовых качеств присуще многим сложным эфирам высокомолекулярных жирных кислот.

Таблица 144

Свойства препаратов левомицетина

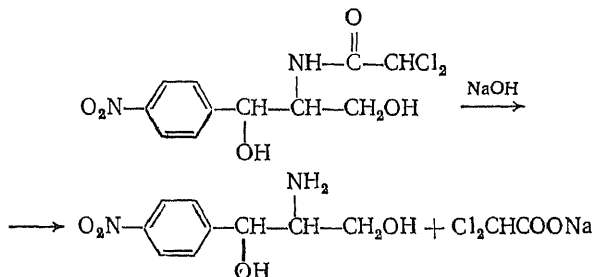
Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Laevomycetinum — левомицетин</p> $ \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CHCl}_2)-\text{CH}_2\text{OH} $ <p>D-(—)-трео-1-п-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиол-1,3 (ГФ X, ст. 371)</p>	<p>Белый или белый со слабым желтовато-зеленоватым оттенком кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления 149—153 °С. Удельное вращение от +18 до +21° (5% раствор в спирте)</p>	<p>Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, растворим в этилацетате, практически нерастворим в хлороформе</p>
<p>Laevomycetini stearas — левомицетина стеарат</p> $ \text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CHCl}_2)-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3 $ <p>D-(—)-трео-1-п-Нитрофенил-2-дихлорацетиламинопропандиола-1,3-3-стеарат (ГФ X, ст. 369)</p>	<p>Белый с желтоватым оттенком порошок, практически без запаха и вкуса. Температура плавления 88—90 °С. Удельное вращение от +15 до +20° (5% раствор в спирте)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе и ацетоне с образованием во всех случаях мутных растворов</p>

Наличие сложноэфирной группировки оказывает влияние и на растворимость левомицетина стеарата, который в отличие от левомицетина практически нерастворим в воде. Различие растворимости в спирте и в хлороформе позволяет отличать друг от друга эти препараты. Кроме того, левомицетина стеарат во всех растворителях образует мутные растворы.

73.6. Одним из характерных признаков, используемых для установления подлинности препаратов, является удельное вращение, причем если растворы препаратов в этилацетате вращают плоскость поляризованного луча влево, то спиртовые растворы, наоборот, вправо (см. табл. 144).

Для испытания подлинности препаратов используют реакции гидролитического расщепления в щелочной и кислой среде с последующей идентификацией образующихся продуктов.

При гидролизе левомицетина в щелочной среде происходит процесс, обратный последней стадии синтеза. Выделяются «основание» левомицетина и натриевая соль дихлоруксусной кислоты:



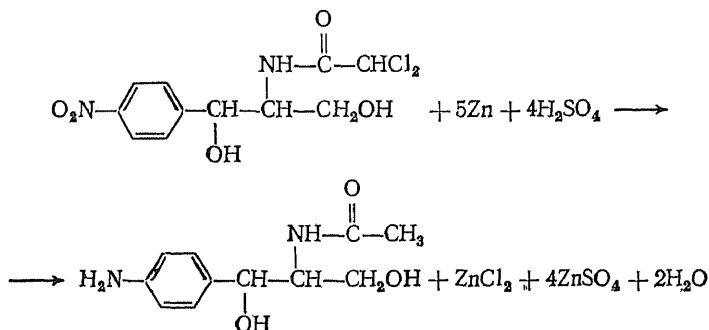
Указанная реакция лежит в основе испытания подлинности обоих препаратов левомицетина по ГФ X. При нагревании в течение 1—2 мин с 15% раствором едкого натра препараты приобретают желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое.

В отличие от левомицетина стеарата левомицетин при дальнейшем нагревании в щелочной среде образует кирпично-красный осадок. Одновременно ощущается запах аммиака. Фильтрат после подкисления азотной кислотой дает характерную реакцию на хлориды (с. 18). Это свидетельствует о разрушении левомицетина с выделением аммиака и дихлоруксусной кислоты. Последняя затем разрушается с образованием ионов хлора.

Левомицетина стеарат, являясь сложным эфиром, гидролизуеться в присутствии концентрированной соляной кислоты (при нагревании) с образованием стеариновой кислоты, которая всплывает на поверхность в виде масляных капель, затвердевающих при охлаждении.

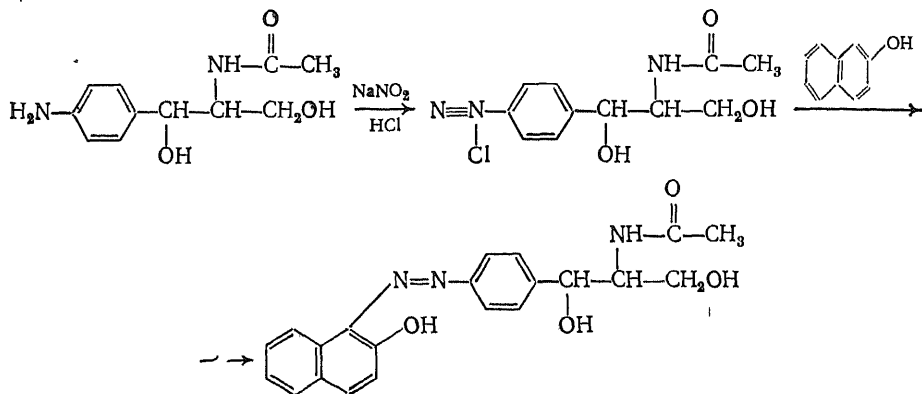
73.7. Для качественного и количественного определения препаратов используют спектрофотометрию в УФ-области. ГФ X рекомендует устанавливать подлинность левомицетина по величине удельного показателя поглощения 0,002% водного раствора при длине волны 278 нм. Количественное определение левомицетина стеарата по ГФ X выполняют спектрофотометрическим методом в спиртовых растворах при длине волны 272 нм; препарат должен содержать 51—55% левомицетина.

Известны многочисленные способы идентификации и количественного определения, основанные на восстановлении (цинковой пылью в кислой среде) нитрогруппы в молекуле левомицетина до аминогруппы. Одновременно отщепляются атомы хлора:



Образовавшийся 1-*n*-аминофенил-2-ацетиламинопропандиол-1,3 диазотируют и превращают в азокраситель путем сочетания с β-нафтолом,

α -нафтиламином или другим амином или фенолом. Например, в результате азосочетания с β -нафтолом образуется азокраситель красного цвета:



В целом ряде способов колориметрического определения левомицетина использованы реакции образования азокрасителей.

Количественное определение левомицетина по ГФ X выполняют нитритометрическим методом после предварительного восстановления в кислой среде цинковой пылью. В основе этого способа определения лежат две рассмотренные выше реакции (исключая процесс азосочетания). В качестве индикатора используют йодкрахмальную бумагу (с. 184).

73.8. Хранят препараты по списку Б в хорошо укупоренной таре (левомицетин в склянках оранжевого стекла).

Левомицетин, подобно тетрациклинам, является антибиотиком с более широким спектром действия, чем пенициллин и стрептомицин. Он эффективен в отношении не только многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий и спирохет, но и некоторых крупных вирусов.

Применяют левомицетин для лечения брюшного тифа, паратифов, дизентерии, бруцеллеза, коклюша, пневмонии, различных инфекционных заболеваний.

Левомицетин легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, сохраняя при этом свою активность. Это позволяет использовать его для назначения внутрь обычно в дозах 0,5 г 3—4 раза в сутки. Местно назначают левомицетин в виде 1—10% линимента для лечения поражений кожи и в виде 0,25% водного раствора при некоторых глазных заболеваниях. Вышие дозы левомицетина: разовая 1,0 г, суточная 4,0 г.

В детской практике применяют лишенный горького вкуса левомицетина стеарат, который в желудочно-кишечном тракте постепенно омыляется с образованием левомицетина. Показания для применения левомицетина стеарата те же, но поскольку он всасывается медленнее и содержит 51—55% левомицетина, дозы соответственно увеличивают в 2 раза.

Текст-задание

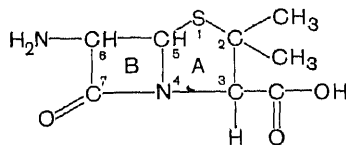
- 73.1. Из антибиотиков ароматического ряда наибольшее ... значение имеет ... или ... Он обнаружен впервые в ..., а в ... установлена ... его ... структура и осуществлен синтез вначале ... , а затем ... учеными. Левомицетин получают в ... масштабах путем ..., в то время как другие антибиотики ... Это обусловлено ... Он является производным ... с общей формулой: ...
- 73.2. По химическому строению левомицетин — ..., формула которого: Молекула его имеет ... атома, что обуславливает существование ... изомеров, в том числе Они отличаются ..., их формулы: Левомицетин — ... изомер.

- 73.3. По конфигурации ... атома различают ... и ... ряд. Они соответствуют ... и ... альдегидам, формулы которых: Поскольку оптическая активность зависит от ..., то и в ... ряду и в ... ряду могут быть ... изомеры. Их обозначают знаками ... после ... Изомеры ... отличаются по ... активности, Эритро-формы являются веществами Природный ... соответствует ... форме, т. е. ... изомеру и поэтому назван ... Его ... антипод ... изомер — ... вещество. Смесь ... изомеров под названием ... применялась в ...
- 73.4. Получают левомицетин ... путем, выделяя ..., что является Наиболее ... и доступный источник синтеза левомицетина Вначале получают ... по схеме: Затем путем ... из синтезированного ... выделяют ..., из которого получают ... по схеме: ...
- 73.5. В ГФ X включены левомицетин (...) и левомицетина ... (...), их формулы: ..., рациональные названия Препараты представляют собой Левомицетина стеарат отличается ..., что обусловлено По той же причине он ... в воде. Различить ... можно по ... растворимости в ... и по образованию ... растворов.
- 73.6. Характерным признаком, используемым для ..., является ..., которое зависит от Для подтверждения подлинности препаратов используют реакции Гидролиз ... в ... среде происходит по схеме: ..., т. е. представляет процесс Эту реакцию ГФ X рекомендует для ...; в результате ... препараты приобретают Левомицетин при последующем нагревании в ... выделяют ... и осадок ..., а в фильтрате открывают Это свидетельствует о разрушении ... с образованием Левомицетина стеарат ... в присутствии ... гидролизуется с выделением ..., которую обнаруживают по ...
- 73.7. Для ... определения препаратов ... используют ... ГФ X рекомендует устанавливать ... левомицетина по ... при длине волны ... Левомицетин стеарат по ГФ X определяют .. методом в ... растворах при ...; препарат должен содержать Ряд способов анализа ... основаны на восстановлении нитрогруппы до ... с одновременным ... по реакции Образовавшийся ... диазотируют и превращают в ... путем ... по схеме: Эта реакция может быть использована для По ГФ X левомицетин определяют ... методом после ... по схеме ... (индикатор ...).
- 73.8. Хранят препараты по списку ... в ... таре (левомицетин в склянках ...). Левомицетин подобно ... имеет более широкий спектр ..., чем Он эффективен в отношении к Применяют левомицетин для лечения Он легко всасывается из ..., поэтому его назначают ... по Местно назначают в виде ... для лечения ... кожи или в виде ... при глазных заболеваниях. Вышие дозы Левомицетина стеарат, отличающийся ..., применяют в ... практике в дозах ..., так как препарат всасывается ... и содержит ...

Глава 74. АНТИБИОТИКИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

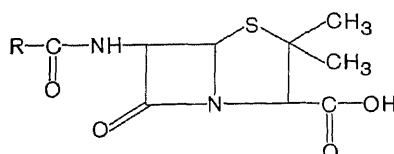
ПЕНИЦИЛЛИНЫ

74.1. Структурной основой лекарственных препаратов природных и полусинтетических пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота



которая включает тиазолидиновый (А) и β-лактамный (В) циклы. Последний впервые обнаружен в природных пенициллинах и отличается большой лабильностью к воздействию различных факторов.

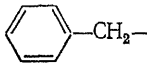
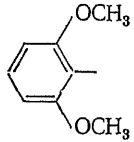
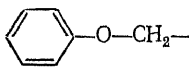
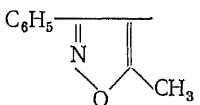
Общая формула природных и полусинтетических пенициллинов:



Из многочисленных известных в настоящее время природных пенициллинов медицинское применение имеют бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Полусинтетические пенициллины характеризуются наличием в молекуле ароматического или гетероциклического радикала (табл. 145).

Таблица 145

Химическая структура фармакопейных пенициллинов

Радикал R	Название пенициллина	Радикал R	Название пенициллина
Природные		Полусинтетические	
	Бензилпенициллин		Метициллин
	Феноксиметилпенициллин		Оксациллин

Специфичность биологической активности пенициллинов прежде всего определяется наличием в молекуле тиазолидинового и β-лактамного циклов. Расщепление или видоизменение одного из них приводит к полной потере активности. Важная роль в сохранении антибактериальной активности принадлежит пространственной конфигурации молекул пенициллинов. Характер группировок, присоединенных к гетероциклической системе, в положениях 2 и 3, не оказывает заметного влияния на биологическую активность. В широких пределах может быть изменена и природа радикала R. Это обстоятельство позволило получить ряд высокоактивных полусинтетических аналогов, более устойчивых, чем природный пенициллин.

74.2. Производство природных пенициллинов, как и других антибиотиков, осуществляют путем биосинтеза. Оно состоит из двух основных этапов: процесса ферментации и выделения пенициллина из культуральной жидкости с последующей очисткой. Отобранные в результате селекции промышленные штаммы плесени позволяют получать более 3 мг/мл бензилпенициллина за 90—120 ч ферментации, что в сотни раз больше, чем удавалось получать пенициллина из природных штаммов. В состав питательной среды обычно входит 1—4% кукурузного экстракта, 3—5% лактозы, 1—2% глюкозы, 0,2—0,5% животного или растительного жира, небольшие количества минеральных солей. Обязательным компонентом является предшественник, химическая структура которого сходна с соответствующим данному антибиотику радикалу (см. табл. 145). В частности, при производстве бензилпенициллина предшественником служит фенилуксусная кислота или ее производные, в случае биосинтеза феноксиметилпенициллина — феноксиуксусная кислота и т. д.

Процесс биосинтеза пенициллинов происходит в асептических условиях при непрерывной аэрации воздухом, температуре около 24°C, рН 6,0—6,5 и должен сопровождаться постоянным перемешиванием. Наличие жира в питательной среде оказывает пеногасящее действие и одновременно стимулирует процесс биосинтеза пенициллинов.

Второй этап производства — выделение пенициллина из культуральной жидкости — осуществляют путем фильтрования или центрифугирования. Вначале мицелий и нерастворимые минеральные соли отделяют

от культуральной жидкости Очистку культуральной жидкости и выделение из нее пенициллина последовательно производят способом «замены растворителя» (табл. 146)

Таблица 146

Схема очистки способом «замены растворителя»

Растворитель	pH	Форма пенициллина
Культуральная жидкость (растворитель вода)	6,0—6,5	Пенициллин кислота и балластные вещества
Амилацетат или бутилацетат	6,0—6,5	Экстракт пенициллина кислоты и балластные вещества
Буферный раствор (гидрокарбоната натрия)	7,0	Водный раствор натриевой соли пенициллина с примесью балластных веществ
Хлороформ и раствор соляной кислоты	2,0	Экстракт пенициллина-кислоты
Буферный раствор (гидрокарбоната натрия)	7,0	Водный раствор натриевой соли пенициллина, свободный от балластных веществ

Отделяют пенициллины друг от друга путем адсорбционной хроматографии (на активированном угле или окиси алюминия), распределительной хроматографии (на силикагеле) или противоточным распределением Воду из растворов удаляют при -20 — -30 °С и глубоком вакууме (лиофильная сушка) или путем распылительной сушки, что позволяет предотвратить разложение Кристаллические соли высокой степени чистоты получают путем перекристаллизации из органических растворителей

74.3 По физическим свойствам препараты природных пенициллинов и их синтетические аналоги представляют собой белые кристаллические порошки без запаха, горького или кисловато-горького (феноксиметилпенициллин) вкуса. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина слегка гигроскопичны, феноксиметилпенициллин негигроскопичен (табл 147)

Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина, метициллина и оксациллина очень легко или легко растворимы в воде Новокаиновая соль бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина мало или очень мало растворима в воде Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина растворимы в этиловом и метиловом спиртах, а натриевые соли метициллина и оксациллина трудно растворимы в спирте, практически нерастворимы в эфире.

Важной физической константой является величина удельного вращения водных или спиртовых растворов препаратов Все они вращают плоскость поляризованного луча вправо (табл 147)

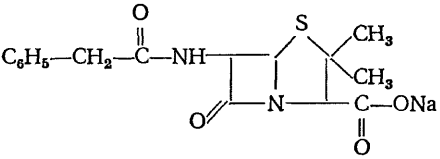
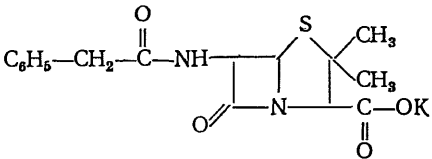
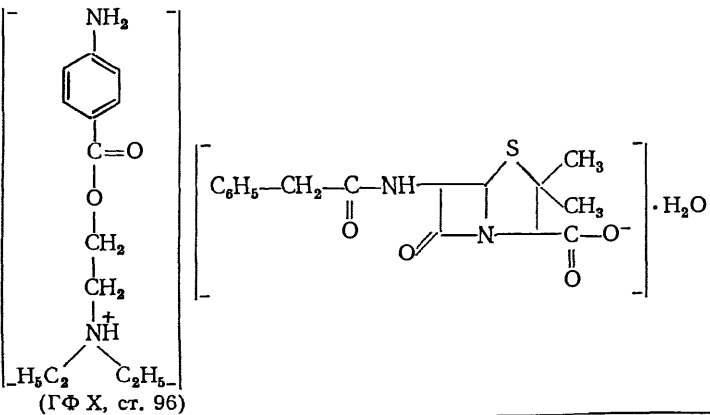
74.4 Для испытания подлинности препаратов пенициллинов и их полусинтетических аналогов (за исключением метициллина натриевой соли) ГФ X рекомендует цветную реакцию образования медной соли гидроксамовой кислоты (осадок зеленого цвета) С солями трехвалентного железа эта кислота образует внутрикомплексные соли красного цвета Реакция происходит в результате разрыва β -лактамного цикла аналогично тому как взаимодействуют с гидроксилами сложные эфиры (с. 358).

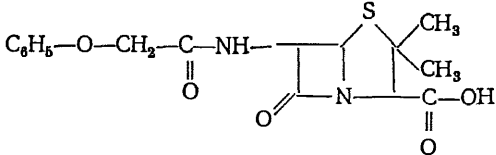
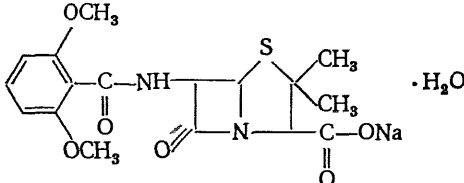
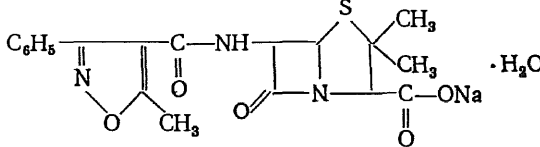
В препаратах пенициллинов можно обнаружить органически связанную серу (как, например, в тиамине — с. 492).

В солях бензилпенициллина, метициллина и оксациллина открывают ион натрия (с. 20), а в калиевой соли бензилпенициллина (после микрерализации) ион калия (с. 20). Новокаиновая соль бензилпенициллина-

Свойства препаратов пенициллинов

525

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Benzylpenicillinum natrium — бензилпенициллина натриевая соль</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, слегка гигроскопичен. Удельное вращение не менее +270° (2% раствор в свежeproкипяченной и охлажденной воде)</p>	<p>Очень легко растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах</p>
<p>(ГФ X, ст. 95) Benzylpenicillinum kalium — бензилпенициллина калиевая соль</p> 	<p>Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса, слегка гигроскопичен. Удельное вращение не менее +270° (2% раствор препарата в свежeproкипяченной и охлажденной воде)</p>	<p>Очень легко растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах</p>
<p>(ГФ X, ст. 94) Benzylpenicillinum novocainum — бензилпенициллина новокаиновая соль</p> 	<p>Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Удельное вращение от +165 до +185° (2% раствор препарата в метиловом спирте)</p>	<p>Мало растворим в воде, в этиловом и метиловом спиртах, трудно растворим в хлороформе</p>

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Phenoxymethylpenicillinum — феноксиметилпенициллин</p>  <p><chem>C6H5-O-CH2-C(=O)-NH-</chem> (penicillin nucleus)</p>	<p>Белый кристаллический порошок кислото-горького вкуса, негигроскопичен. Удельное вращение от +180 до +200° (1% раствор препарата в спирте)</p>	<p>Очень мало растворим в воде, растворим в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне, хлороформе, бутилацетате и глицерине</p>
<p>(ГФ X, ст. 521)</p> <p>Methicillinum natrium — метициллина натриевая соль</p>  <p><chem>OCH3</chem> (at position 2), <chem>-C(=O)ONa</chem> (at position 6)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок. Удельное вращение от +215 до +233° (5% раствор препарата в свежeproкипяченной и охлажденной воде)</p>	<p>Очень легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире</p>
<p>Натриевой соли 2,6-диметоксифенилпенициллина моногидрат (ГФ X, ст. 402)</p> <p>Oxacillinum natrium — оксациллина натриевая соль</p>  <p><chem>C6H5</chem> (on isoxazolidinone ring), <chem>-C(=O)ONa</chem> (at position 6)</p>	<p>Белый мелкокристаллический порошок, горького вкуса. Удельное вращение не менее +185° (1% раствор препарата в свежeproкипяченной и охлажденной воде)</p>	<p>Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте, мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле</p>
<p>Натриевой соли 3-фенил-5-метил-4-изоксазолилпенициллина моногидрат (ГФ X, ст. 488)</p>		

74.6. Активность препаратов пенициллинов устанавливают биологическим методом по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка; 1 ЕД соответствует активности 0,5988 мкг химически чистой натривой соли бензилпенициллина (1670 ЕД в 1 мг).

Хранят препараты пенициллинов по списку Б, в сухом месте, при комнатной температуре.

Упаковывают соли бензилпенициллина и метициллина во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. Калиевая и натриевая соли бензилпенициллина содержат в каждом флаконе по 125 000, 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД, новокаиновая соль бензилпенициллина—по 300 000, 600 000, 1 200 000 ЕД, метициллина натриевая соль по 0,5 г или 1,0 г активного вещества в пересчете на метициллин-кислоту. В каждом флаконе должно быть 90—110% количества препарата, указанного на этикетке. Феноксиметилпенициллин и оксациллина натриевую соль хранят в стеклянных банках или полиэтиленовых пакетах, так же как препараты тетрациклиновых антибиотиков (с, 516).

74.7. Устойчивость в водных растворах у препаратов различна. Натриевая, калиевая и новокаиновая соли бензилпенициллина легко разрушаются при действии кислот, щелочей, окислителей, ионов тяжелых металлов. Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина и метициллина разрушаются также при нагревании в водных растворах (при комнатной температуре этот процесс происходит медленно).

Феноксиметилпенициллин устойчив в слабокислой среде, под действием щелочей и окислителей он легко разрушается только при кипячении. Аналогичной устойчивостью отличается и оксациллина натриевая соль.

Препараты природных пенициллинов разрушаются также при действии фермента пенициллиназы; синтетические аналоги отличаются устойчивостью к нему.

74.8. Применение в медицинской практике обусловлено широким спектром антибактериального действия препаратов пенициллина в отношении стрептококков, пневмококков, менингококков, гонококков, спирохет. Менее активен пенициллин в отношении стафилококков.

Назначают препараты пенициллинов для лечения пневмонии, гонорей, сифилиса, раневых и гнойных инфекций, перитонита, дифтерии, скарлатины, ангины различной этиологии и инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами.

Препараты отличаются друг от друга по скорости наступления и продолжительности действия, эффективности при различных путях введения, устойчивости к некоторым факторам.

Натриевую и калиевую соли бензилпенициллина вводят, главным образом внутримышечно и подкожно, по 200 000—1 500 000 ЕД в сутки в 3—6 приемов.

Новокаиновая соль бензилпенициллина отличается тем, что при внутримышечном введении обеспечивает пролонгированное действие в течение 12—18 ч. Поэтому препарат вводят 2—3 раза в сутки в количестве до 600 000 ЕД в виде суспензии.

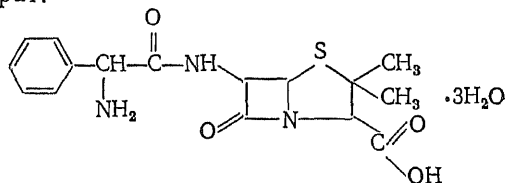
74.9. Феноксиметилпенициллин отличается от бензилпенициллина устойчивостью к воздействию кислот, что позволяет применять его перорально. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Назначают по 0,2 г (320 000 ЕД) 4—6 раз в сутки.

Метициллин отличается от бензилпенициллина более высокой эффективностью в отношении стафилококков, в том числе продуцирующих пенициллиназу. Спектр действия этого препарата более широк, чем у природных пенициллинов. Метициллина натриевая соль менее актив-

на, чем соли бензилпенициллина, поэтому ее вводят внутримышечно по 1,0 г каждые 4—6 ч.

Оксациллин подобно феноксиметилпенициллину устойчив к кислой среде желудочного сока, поэтому его можно применять не только внутримышечно, но и внутрь. Он сходен с метициллином по своей эффективности. Назначают оксациллина натриевую соль внутрь по 0,25—0,5 г, суточная доза 3,0 г или внутримышечно до 2,0—4,0 г в сутки.

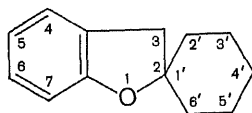
Полусинтетическим препаратом пенициллинов является ампициллин (Ampicillinum) или 6 (D-1-α-аминофенилацетидамидо) — пенициллановой кислоты тригидрат:



Он отличается высокой активностью не только в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, но и возбудителей дизентерии, брюшного тифа, паратифа. Кроме того, препарат хорошо всасывается и не разрушается в кислой среде желудочного сока. Назначают внутрь по 0,25—0,5 г каждые 4—6 ч в течение 4 нед и более.

АНТИБИОТИКИ, ПРОИЗВОДНЫЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

74.10. В ГФ X включен препарат антибиотика гризеофульвина, продуцируемого плесневым грибом *Penicillium pigricans*. Основной химической структуры антибиотика является гетероциклическая система гризан, включающая 2,3-дигидробензофуран и конденсированный с ним (в положении 2) циклогексан:



По физическим свойствам препарат гризеофульвина отличается высокой степенью дисперсности (табл. 148), которая по ГФ X контролируется микроскопически при помощи окулярмикрометра. Размер частиц должен быть в основном не более 4 мкм.

Таблица 148

Свойства гризеофульвина

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Griseofulvinum — гризеофульвин</p> <p>7-Хлор-2',4,6-триметоксизен-2'-дион-3,4'-метилгрисен-2'-дион-3,4' (ГФ X, ст. 316)</p>	<p>Белый или белый с кремоватым оттенком мелкодисперсный кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Температура плавления 218—224 °С. Удельное вращение от +355 до +366° в пересчете на сухое вещество (1% раствор препарата в диметилформамиде)</p>	<p>Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, ацетоне, бутилацетате, легко растворим в диметилформамиде и метилхлориде</p>

74.11. Подлинность устанавливают по голубовато-сиреневому свечению нанесенного на фильтровальную бумагу 1% раствора препарата в ацетоне, возникающему при облучении ртутно-кварцевой лампой.

Раствор препарата в концентрированной серной кислоте под действием бихромата калия приобретает темно-красное окрашивание.

Количественное определение гризеофульвина выполняют методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 291 нм, используя в качестве растворителя абсолютный спирт.

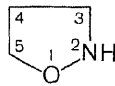
Подобно другим антибиотикам гризеофульвин хранят по списку Б в сухом месте при комнатной температуре.

Применяют в качестве противогрибкового средства для лечения больных дерматомикозами. Назначают внутрь в виде таблеток по 0,125 г 4 раза в день 2—3 нед. Активность гризеофульвина повышается с увеличением дисперсности кристаллов и достигает оптимального значения при размере частиц не более 4 мкм.

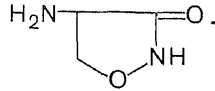
74.12. К антибиотикам гетероциклического ряда относится также циклосерин (Cycloserinum), представляющий собой D-4-аминоизооксазолон-3.



изонсазол
(1,2-оксазол)



изонсазолидин



циклосерин

Циклосерин впервые был выделен в 1955 г. из культуральной жидкости *Streptomyces orchidaceus*, получен также синтетическим путем. Он является антибиотиком с широким спектром антибактериального действия, в том числе и в отношении микобактерий туберкулеза.

Применяют для лечения туберкулеза различной этиологии внутрь по 0,25 г 2—3 раза в день в сочетании с другими противотуберкулезными средствами.

Текст-задание

- 74.1. Структурной основой ... пенициллинов является ... кислота, включающая ... и ... циклы, имеющая формулу: ... Лактамный цикл обнаружен в .. и отличается ... Общая формула ... пенициллинов: ... Из природных пенициллинов применяют ... , из полусинтетических Они содержат в молекуле радикалы: Специфичность биологической активности пенициллинов обусловлена Значительно менее выражено влияние ... , что позволило создать ...
- 74.2. Производство ... пенициллинов осуществляют путем ... , оно состоит из ... Промышленные штаммы плесени ... позволяют получать ... за ... часов. Питательные среды включают ... , обязательным компонентом является ... , например, ... Биосинтез происходит в ... условиях, при ... ; жир оказывает ... действие. Выделяют пенициллин из ... путем, очищают ... способом ... по схеме: Разделяют пенициллины с помощью ... или Воду из растворов удаляют при ... , путем ... , затем кристаллизуют из ...
- 74.3. В ГФ X включены бензилпенициллина ... соль (...), ... соль (...) и ... соль (...), феноксиметилпенициллин (...), метициллина ... соль (...), оксациллина .. соль (...), их формулы: ... , рациональные названия По физическим свойствам они представляют Растворимость в воде ... , в спирте Важной константой является
- 74.4. Подлинность по ГФ X препаратов ... устанавливают по образованию ... соли ... кислоты, окрашенной в ... цвет. Реакция происходит вследствие ... подобно ... по схеме: Наличие ... серы можно установить путем Ион натрия в ... открывают по ... , ион калия в ... по реакции: ... ; новокаиновая соль ... дает реакцию: ... на ... Подлинность ... подтверждают также ... методом по величинам ... при длинах волн ... , а ИК-спектры ... идентифицируют по Для отличия друг от друга ... используют цветные реакции с
- 74.5. Препараты ... испытывают по ГФ X на Количественное определение пенициллинов и по ГФ X состоит из ... и При анализе ... сумму пенициллинов определяют ... методом после предварительной Инактивация ... (... раствором ... при ...) и окисление ... происходит по схеме: На окисление расходуется ... йода, конечными продуктами окисления являются Способ опреде-

- ления полусинтетических пенициллинов основан на ... (… раствором … при …) до образования … (индикатор …). Содержание каждого препарата в случае … устанавливают … методом, а … определяют … методом.
- 74.6. Активность препаратов … устанавливают … методом по …; 1 ЕД соответствует … (т. е. 1 мг содержит … ЕД). Хранят препараты … по списку …, в … месте, при … температуре. Упаковывают соли … во … Калиевая и натриевая соли … содержат по … в флаконе, новокаиновая соль … по …, метициллина … соль по … . Феноксиметилпенициллин и оксациллина … соль пакуют в …, так же как ….
- 74.7. Растворы … легко разрушаются под действием …, а … соли бензилпенициллина также при … . Феноксиметилпенициллин и … соль … устойчивы в … среде, но разрушаются при … . Препараты … пенициллинов в отличие от … разрушаются ферментом … .
- 74.8. Применение пенициллинов обусловлено …, в отношении … . Назначают препараты для лечения … . Они отличаются друг от друга по … . Вводят … соли бензилпенициллина … по … в сутки в … приемов. Введение новокаиновой соли … в количестве … ЕД, обеспечивает … действие в течение … .
- 74.9. Устойчивость феноксиметилпенициллина к … позволяет назначать его … по … . Метициллин отличается от … поэтому …, он менее активен по …, чем … . Вводят … соль метициллина … по … каждые … . Оксациллин подобно … устойчив к …, поэтому его назначают … . Внутрь вводят по … до … в сутки, внутримышечно до … в сутки. Препарат ампициллин (….) представляет собой …, его формула: … . Он отличается … и не разрушается в … . Назначают … по … в течение … .
- 74.10. Антибиотик гризеофульвин продуцируется … . Основу его структуры составляет … система, формула которой: … . В ГФ X включен препарат … (…), его формула: …, рациональное название … . Он представляет … порошок, отличающийся … . Дисперсность по ГФ X контролируется …, размер частиц должен быть … . Практически нерастворим в …, мало в …, легко растворим в … .
- 74.11. Подлинность гризеофульвина устанавливают по … свечению … и цветной реакцией с … . Количественно определяют … методом при …, растворитель … . Хранят по списку …, в … месте, при … температуре. Применяют для лечения … . Назначают гризеофульвин … по … в течение … . Активность препарата зависит от … и достигает максимума при … .
- 74.12. Антибиотиком … ряда является циклосерин (…); рациональное название … . Формулы изоксазола: …, изоксазолидина: …, циклосерина: … . Циклосерин выделен в … из … и получен … путем. Отличается … спектром действия, в том числе в отношении … . Применяют для … по … в сочетании с … .

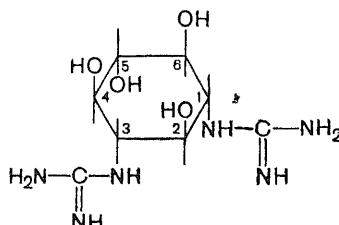
Глава 75. СРЕПТОМИЦИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ИМ АНТИБИОТИКИ — ГЛИКОЗИДЫ

СТРЕПТОМИЦИНЫ

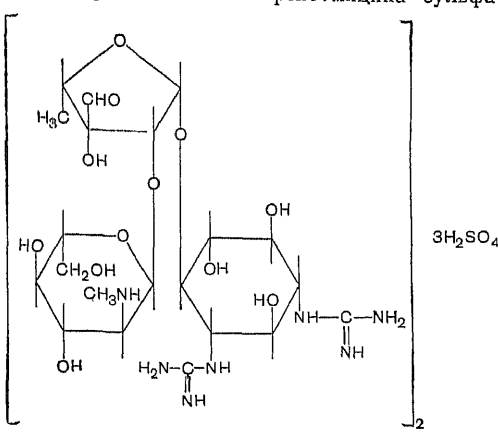
75.1. Стрептомицин впервые описан в 1944 г. американским ученым З. Ваксманом, который, однако, отметил, что значительную роль в этом открытии сыграли исследования Н. А. Красильникова и других советских ученых в области изучения антагонизма актиномицетов и бактерий. В 1947—1957 гг. были выделены маннозидострептомицин, оксистрептомицин и дигидрострептомицин (ранее полученный путем восстановления стрептомицина). Из них только дигидрострептомицин обладает биологической активностью.

По химической структуре стрептомицин может быть рассмотрен как гликозид—N-метил-α-L-глюкозаминидо-β-L-стрептозидо-стрептидин (табл. 149).

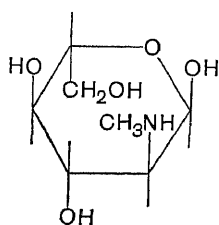
Агликоном его является стрептидин—1,3-дигуанидино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан или спирт-инозит, в котором две оксигруппы замещены остатками гуанидина:



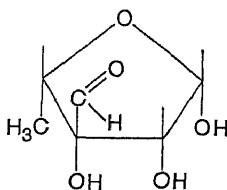
Свойства стрептомицина сульфата

Название препарата и химическая структура	Описание	Растворимость
<p>Streptomycini sulfas— стрептомицина сульфат</p>  <p>(ГФ X, ст. 636)</p>	<p>Порошок или пористая масса белого цвета, без запаха, горьковатого вкуса Гигроскопичен</p>	<p>Легко растворим в воде, практически нерастворим в этиловом и метиловом спиртах, хлороформе и эфире</p>

Сахарная часть представляет дисахарид стрептобиозамин, построенный из связанных между собой остатков N-метил-L-глюкозамина и L-стрептозы:



N-метил-L-глюкозамин



L-стрептоза

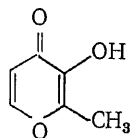
Дигидрострептомицин отличается от стрептомицина наличием спиртовой группы вместо альдегидной в молекуле L-стрептозы.

Промышленным продуцентом стрептомицина является штамм актиномицета *Streptomyces griseus*, способный образовывать до 5 мг/мл антибиотика. Питательная среда содержит соевую муку, кукурузный экстракт, глюкозу, соевое масло, ряд неорганических веществ. Процесс ферментации, выделения и очистки стрептомицина во многом сходен с получением пенициллинов. Для отделения от сопутствующих веществ (в частности, от малоактивного маннозидострептомицина) стрептомицин превращают в хлоркальциевый комплекс.

75.2. Стрептомицин отличается от бензилпенициллина тем, что представляет сильное основание. Основные свойства молекуле придает наличие азотсодержащих (двух гуанидиновых и одной N-метильной) групп. Поэтому стрептомицин легко образует соли (сульфат, гидрохлорид) и комплексы с солями некоторых двухвалентных металлов. Хлоркальциевый комплекс стрептомицина имеет состав $(C_{21}H_{39}O_{12}N_7 \times 3HCl)_2 \cdot CaCl_2$.

В ГФ Х включен препарат стрептомицина сульфат (см табл. 149).
75.3. В слабокислой среде растворы стрептомицина устойчивы. Подобно другим гликозидам он легко гидролизуется под действием сильных кислот с образованием стрейтидина и стрептобиозамина. Последний затем распадается на N-метил-L-глюкозамин и L-стрептозу. Препарат теряет свою активность на 80%, если на него действовать 1 н. раствором соляной кислоты в течение 24 ч.

Еще быстрее инактивируется препарат в щелочной среде (на 50% в течение 3 ч под действием 0,1 н. раствора едкого натра). Однако в этом случае потеря активности обусловлена дегидратацией и изомеризацией стрептозы, которая превращается в мальтол (α -метил- β -оксипирон):



Мальтол образуется значительно быстрее (в течение 4 мин), если препарат нагревать с 0,5 н. раствором едкого натра на кипящей водяной бане. При взаимодействии с ионами трехвалентного железа в кислой среде мальтол превращается в соединение, имеющее фиолетовую окраску. Эта цветная реакция используется ГФ Х для испытания подлинности стрептомицина и может быть применена для колориметрического определения препарата. Мальтольная проба обусловлена наличием альдегидной группы в молекуле стрептомицина, поэтому дигидрострептомицин такой реакции не дает.

75.4. Альдегидная группа в силу своей высокой реакционной способности обуславливает положительные реакции стрептомицина с реактивом Несслера (бурое окрашивание вследствие восстановления металлической ртути), реактивом Фелинга (красный осадок восстановленной закиси меди). Являясь хорошим восстановителем, альдегидная группа в этих реакциях и под влиянием других окислителей образует карбоксильную группу, превращаясь в биологически неактивную стрептомициновую кислоту.

Остатки гуанидина в молекуле стрептомицина можно открыть по образованию фиолетово-красного окрашивания, которое возникает в щелочной среде под действием α -нафтола и гипобромита натрия. Реакция рекомендована ГФ Х для испытания подлинности. Наличие гуанидина можно обнаружить по выделению аммиака при нагревании в растворе едкой щелочи.

Ион сульфата открывают реакцией с растворимой солью бария (с. 57).

Биологическую активность стрептомицина сульфата по ГФ Х устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробом (ГФ Х, с. 943). Препарат должен содержать не менее 730 мкг/мг в пересчете на сухое вещество; 1 мкг химически чистого стрептомицина соответствует активности, равной 1 ЕД.

75.5. Хранят стрептомицина сульфат по списку Б, в сухом помещении (учитывая гигроскопичность) при температуре не выше 25 °С. Упаковывают во флаконы, герметически закрытые резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками по 0,25; 0,5 и 1,0 г активного вещества в пересчете на стрептомицин основание, что соответствует 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД.

Применяют в медицинской практике стрептомицина сульфат, стрептомицина хлоркальциевый комплекс, дигидрострептомицина сульфат,

Другие соли дигидрострептомицина и различные комбинированные препараты, содержащие соли стрептомицина, дигидрострептомицина и бензилпенициллина.

Антибиотическая активность стрептомицина имеет более широкий спектр действия, чем у пенициллинов. Он эффективен в отношении кислотоустойчивых бактерий, проявляет высокую туберкулостатическую активность. Дигидрострептомицин практически идентичен стрептомицину по своему действию.

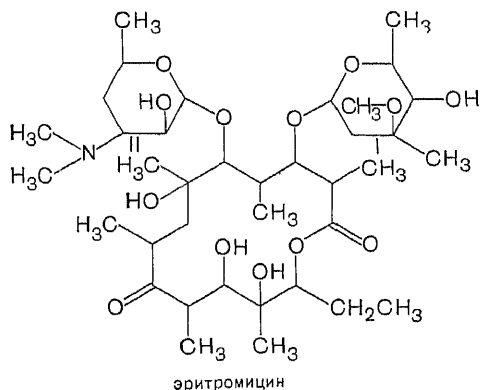
Назначают препараты стрептомицина и дигидрострептомицина главным образом для лечения различных форм туберкулеза, а также при заболеваниях, вызванных чувствительными к стрептомицинам бактериями (пневмония, перитонит, гонорее, бруцеллезе и т.д.). Вводят внутримышечно по 0,5—1,0 г (500 000—1 000 000 ЕД) в сутки. Выше дозы разовая 1,0 г, суточная 2,0 г.

При применении препаратов стрептомицина и дигидрострептомицина возможны токсико-аллергические реакции. У лиц, систематически работающих с этими препаратами, могут развиваться контактные дерматиты, поэтому необходимо соблюдать меры предосторожности.

АНТИБИОТИКИ, РОДСТВЕННЫЕ СТРЕПТОМИЦИНАМ (АНТИБИОТИКИ — ГЛИКОЗИДЫ)

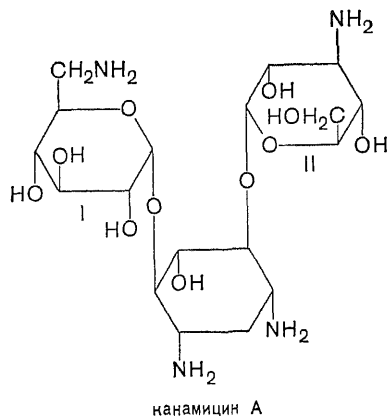
75.6 За последние годы арсенал лекарственных средств пополнился новыми, родственными стрептомицинам антибиотиками — гликозидами. Их сходство заключается в гликозидоподобной структуре. Молекулы ряда таких антибиотиков содержат аминоксахара, а в качестве агликона безазотистые лактоны с 12—17 атомами углерода в цикле или так называемые макроциклические лактонные кольца. Эти антибиотики относят к группе макролидов (эритромицин, олеандомицин и др.). Другая группа антибиотиков — аминогликозидов в качестве сахарного компонента содержит аминоксахара или амидированные сахара (канамицины, неомицины, новобиоцин и др.).

75.7. Агликоном у эритромицина является 14-членный лактон эритронолид (III), а сахарный компонент включает (I) кладинозу (3-метил-3-метокси-2,6-дидезоксигексопираноза) и (II) дезозамиин (3-диметиламино-4,6-дидезоксигексопираноза):



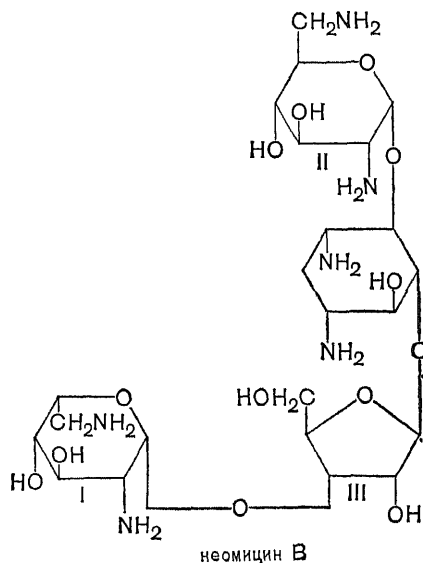
Группа антибиотиков канамидинов включает канамицин А, канамицин В и канамицин С. В структуру канамицина А входит аглюкон 2-дезоксистрептамин (*мезо*-1,3-диамино-4,5,6-триоксициклогексап) и два

остатка сахаров: 6-амино-6-дезоксид-Д-глюкоза (I) и 3-амино-3-дезоксид-Д-глюкоза (II):



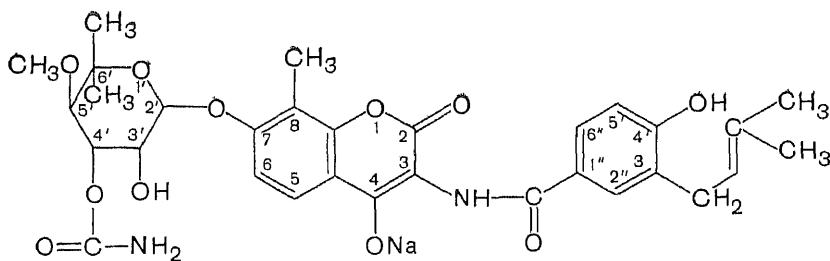
Химическое строение канамицинов В и С окончательно не установлено.

Неомицин подобно канамицину представляет собой комплекс, включающий три антибиотика (неомицин А, неомицин В и неомицин С). По химической структуре они сходны между собой. Неомицин В содержит в молекуле тот же, что и у канамицина, аглюкон 2-дезоксистрептамин, два остатка диаминопиранозы (I, II) и D-рибозу (III):



Неомицин С представляет собой стереоизомер неомицина В. Неомицин А (неамин) является продуктом гидролиза неомицинов В или С. Молекула неамина включает аглюкон 2-дезоксистрептамин и только один сахар — диаминопиранозу.

Новобиноцин применяют в виде натриевой соли или 7-[4'-(карбамоилокси)-тетрагидро-3'-окси-5'-метокси-6',6'-диметилпиранил-2'-окси]-4-окси-3-[4''-окси-3''-(3-метил-2-бутирил)-бензамидо]-8-метилкумарата натрия:



новобиоцин

С точки зрения химической структуры — это гликозид, агликоном которого является новобиоценовая кислота (производное кумарина), а сахарным компонентом — метилпираноза (новбиоза), этерифицированная карбамидовой кислотой.

75.8. Все указанные антибиотики-гликозиды получают путем глубокой ферментации различных видов гриба *Streptomyces*.

В ГФ X включены четыре препарата антибиотиков-гликозидов (табл. 150).

Таблица 150

Свойства препаратов антибиотиков-гликозидов

Название препарата	Описание	Растворимость
Erythromycinum — эритромицин (ГФ X, ст. 248)	Кристаллический порошок белого цвета без запаха, горького вкуса. Гигроскопичен. Удельное вращение не менее -70° в пересчете на сухое вещество (2% раствор препарата в абсолютном спирте)	Мало растворим в воде, легко растворим в этиловом, метиловом, спиртах и ацетоне, трудно растворим в хлороформе
Kanamycini monosulfas — канамицина моносульфат (ГФ X, ст. 366)	Белый кристаллический порошок, без запаха и вкуса. Устойчив к воздействию воздуха	Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте, хлороформе и эфире
Neomycin sulfas — неомицина сульфат. Смесь сульфатов неомицинов В и С (ГФ X, ст. 445)	Белый или желтовато-белый порошок почти без запаха. Гигроскопичен. Удельное вращение от $+50$ до $+58^\circ$ в пересчете на сухое вещество (5% водный раствор препарата)	Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте, практически нерастворим в ацетоне, хлороформе и эфире
Novobiosinum patrium — новобиоцина натриевая соль (ГФ X, ст. 463)	Белый или желтовато-белый кристаллический порошок горького вкуса. Гигроскопичен. Удельное вращение от -50 до -58° в пересчете на сухое вещество (5% раствор препарата в метиловом спирте, подкисленном соляной кислотой)	Легко растворим в воде, метиловом и этиловом спиртах, практически нерастворим в петролейном эфире и четыреххлористом углероде

По физическим свойствам это белые или желтовато-белые кристаллические вещества без запаха, гигроскопичны (за исключением канамицина моносульфата). Характерной физической константой является удельное вращение растворов эритромицина, неомицина сульфата и новобиоцина натриевой соли.

Эритромицин, являющийся основанием, мало растворим в воде, но легко растворим в органических растворителях. Остальные препараты, представляющие собой соли, легко растворимы в воде и очень мало растворимы или практически нерастворимы в большинстве органических растворителей. Исключение составляет новобиоцина натриевая

соль, легко растворимая в метиловом и этиловом спиртах (см. табл. 150).

75.9. Подлинность эритромицина (по ГФ X) устанавливают цветными реакциями с концентрированной серной кислотой и концентрированной соляной кислотой.

Для испытания подлинности канамицина моносульфата и неомицина сульфата используют цветную реакцию со спиртовым раствором орцина и концентрированной соляной кислотой в присутствии хлорида окисного железа. Оба препарата образуют окрашенные в зеленый цвет продукты при нагревании реакционной смеси в кипящей водяной бане. Они дают также положительные реакции на сульфаты.

Новобиоцина натриевую соль идентифицируют методом УФ-спектрофотометрии в максимуме поглощения при 307 нм.

Биологическую активность препаратов устанавливают методом диффузии в агар с тест-микробами (ГФ X, с. 943). В камамицине моносульфате определяют также содержание канамицина В (не более 5%); 1 мкг каждого химически чистого антибиотика соответствует специфической активности равной 1 ЕД.

75.10. Хранят препараты по списку Б, в сухом, защищенном от света месте, эритромицин и канамицина моносульфат — при комнатной температуре, а неомицина сульфат и новобиоцина натриевую соль — при температуре не выше 20°C. Упаковывают в банки или полиэтиленовые пакеты, так же как препараты тетрациклиновых антибиотиков (с. 516).

Антибиотики-гликозиды обладают более широким спектром антибактериального действия, чем препараты бензилпенициллина и некоторые другие антибиотики. В частности, эритромицин и новобиоцина натриевая соль активны в отношении стафилококков, устойчивых к пенициллинам, тетрациклинам и стрептомицину. Поэтому их применяют при лечении инфекций (пневмоний, флегмон, абсцессов и др.), вызванных стафилококками, резистентными к другим антибиотикам.

Назначают эритромицин внутрь по 0,2—0,25 г каждые 4—6 ч. Высшие дозы: разовая 0,5 г суточная 2,0 г. Новобиоцина натриевую соль назначают по 0,25—0,5 г 4—6 раз в сутки.

Канамицин оказывает бактерицидное действие не только в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, устойчивых к другим антибиотикам, но и на микобактерии туберкулеза. Канамицина моносульфат назначают внутрь для лечения кишечных инфекций по 0,5—0,75 г 4—6 раз в сутки. Высшие дозы: разовая 1,0 г, суточная 4,0 г. Для лечения туберкулеза назначают внутримышечно канамицина дисульфат (по 1,0 г в сутки).

Неомицина сульфат подобно канамицина моносульфату назначают внутрь при заболеваниях желудочно-кишечного тракта по 0,1—0,2 г (до 0,4 г в сутки). Его применяют также местно в виде 0,5% раствора или мазей для лечения гнойных заболеваний кожи, глаз, инфицированных ран и др.

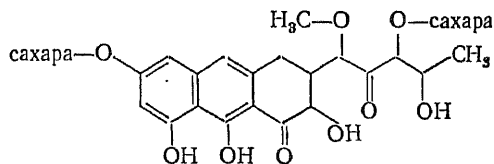
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

75.11. В течение последних двух десятилетий учеными СССР, США, Японии были проведены крупные исследования в области изыскания противоопухолевых антибиотиков. Результатом этих исследований явились выделение из различных штаммов лучистых грибов и установление химической структуры антибиотиков производных ауреоловой кислоты, антрациклиновых антибиотиков, актиномицинов и брунеомицина (стрептоангирина). Из них только первые две группы могут быть отнесены к антибиотикам-гликозидам. Однако ввиду сходства фармакологического действия, некоторых химических и физических свойств краткие

сведения о противоопухолевых антибиотиках будут рассмотрены в данной главе.

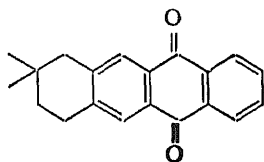
К производным ауреоловой кислоты относится оливомицин, полученный в 1960 г. в Институте антибиотиков АМН СССР академиком Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой с сотрудниками.

По химической структуре производные ауреоловой кислоты — соединения алициклической структуры. Они содержат антраценовый цикл (агликон-оливин), связанный гликозидными связями с несколькими сахарами. В настоящее время установлено, что оливомицин — это не одно вещество, а четыре сходных по химической структуре гликозидоподобных вещества: оливомицины А, В, С и D. В общем виде они имеют химическую структуру:



Сахарные компоненты оливомицинов представляют тетразиды, т. е. включают по четыре дезоксисахара: олиозу, оливозу, оливомозу и оливомикозу. Антраценовая структура обуславливает желтую окраску и характерный УФ-спектр с тремя максимумами: 225—230 нм, 275—278 нм и 410—430 нм.

Антрациклиновые антибиотики — группа сходных с тетрациклинами гликозидоподобных антибиотиков производных тетрацена. Молекула агликона включает четыре цикла, три из них образуют антрахиноновую систему:

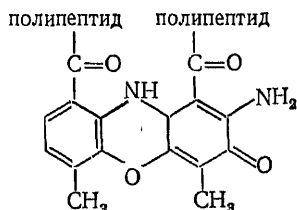


Агликоны отличаются количеством и расположением гидроксильных групп в молекуле. Сахарный компонент содержит аминсахара.

Отечественный антибиотик этой группы рубомицин выделен академиком Г. Ф. Гаузе. Он представляет собой сочетание четырех веществ — рубомицинов А, В₀, В, С.

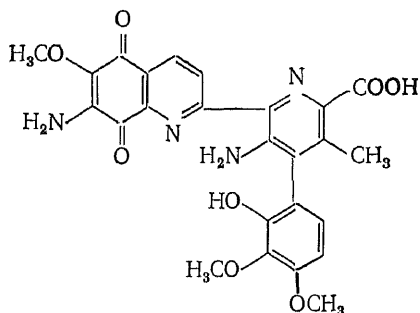
Наличие антрахиноновой системы обуславливает красное окрашивание рубомицина. Окраска растворов зависит от рН среды.

75.12. Антибиотик актиномицин открыт впервые Ваксманом в США в 1940 г. Однако его противоопухолевое действие установлено в 1952 г. В нашей стране были открыты актиномицины аурантин и хризомалин. По химической структуре они представляют собой полипептиды, связанные с веществами хиноидной структуры. Последние являются хромофорами и обуславливают не только красную окраску этих антибиотиков, но (в сочетании с первичной аминогруппой) и противоопухолевое действие. Их общая формула:



Превращение хромофоров в лейкоформу ведет к потере фармакологической активности.

В 1963 г. в США выделен антибиотик стрептонигрин. По химическому строению, как установлено Вудвордом (США), — это гетероциклическое соединение, включающее пиридиновый и хинолиновый циклы и содержащее хромофор в виде хиноидной группы:



Представляет собой темно-коричневые кристаллы, мало растворимые в воде и растворимые в растворах едких и углекислых щелочей.

В СССР в 1963 был выделен антибиотик брунеомицин, сходный со стрептонигрином по химической структуре и по фармакологическому действию.

Очень характерно, что все противоопухолевые антибиотики имеют хромофорные группы в молекуле, которые не только придают окраску этим веществам, но и оказывают влияние на противоопухолевое действие.

Применяют указанные антибиотики для лечения различных форм злокачественных новообразований. Вводят обычно внутривенно после растворения в изотоническом растворе. Ввиду довольно значительной токсичности большинство препаратов противоопухолевых антибиотиков относится к списку А.

Текст-задание

- 75.1. Стрептомицин описан ... в ... Важную роль в его открытии сыграли труды ... В ... были выделены ..., из которых ... биологически активен. По химической структуре стрептомицина ..., агликоном является ..., его формула: ...; сахарной частью — ..., включающий остатки ... и ..., формулы которых: ... Дигидрострептомицин от стрептомицина отличается ... Продукт стрептомицина ... позволяет получить ... В состав питательной среды входит ... Процесс ... во многом сходен с ..., Отделяют ... от ... путем.
- 75.2. Стрептомицин отличается от ... наличием ... свойств, которые обусловлены ... Поэтому стрептомицин образует ... соли и комплексы с ... Состав ... комплекса: ... В ГФ X включен ... (...), его формула: ... Он представляет собой ..., легко растворим в ..., практически нерастворим в ...
- 75.3. Растворы стрептомицина устойчивы в ... среде, но легко ... под действием ... с образованием вначале ..., а затем ... Препарат инактивируется на ..., если действовать ... В щелочной среде (под действием ...) инактивация происходит ...; в этом случае она обусловлена ... Мальтол или ... имеет формулу: ... Он образуется также, если ..., и взаимодействует с ..., приобретая ... окраску. Эту реакцию используют для ... Дигидрострептомицин не дает ... пробы, поскольку ...
- 75.4. Альдегидная группа в силу ... способности обуславливает реакции с ...; при этом она образует ..., превращаясь в ... Остатки гуанидина открывают по ... окраске, появляющейся под действием ... или по выделению ... при ... Ион сульфата открывают реакцией ... Активность препарата устанавливают ... методом, сущность которого ... Один микрограмм препарата соответствует ... ЕД.
- 75.5. Хранят стрептомицина сульфат по списку ..., в ... месте, учитывая ..., при температуре ... Упаковывают во ... по ..., что соответствует ... ЕД в пересчете на ... Применяют в медицине препараты ... Стрептомицин эффективен в отношении ..., проявляет ... активность. Дигидрострептомицин по своему дейст-

- вию ... Препараты ... и ... назначают для лечения ... Вводят ... по ... в сутки, высшие дозы ... При применении ... возможны ... При систематическом контакте с препаратами ... могут развиваться ..., поэтому необходимо ...
- 75.6. Родственными стрептомицину являются антибиотики ..., сходные по ... Ряд из них содержат в молекуле ... или ... кольца и составляют группу ... К ним относятся ... Другая группа ... содержит в молекуле ..., сюда относятся ...
- 75.7. Эритромицин включает агликон ..., сахарный компонент ..., его формула: ... В группу канамицинов входит ... Молекула канамицина А состоит из ..., его формула: ... Неомицин представляет ... Неомицин В содержит в молекуле ..., его формула: ... Неомицин С представляет ..., а неомицин А ... Новобиоцина натриевая соль, или ... имеет формулу: ...; агликоном новобиоцина является ..., сахарным компонентом ...
- 75.8. Получают антибиотики-гликозиды путем ... В ГФ Х включены эритромицин (...), канамицина ... (...), неомицина ... (...), новобиоцина ... (...) По свойствам это ..., характерная константа для препаратов ... Эритромицин, являющийся ..., мало растворим в ..., легко растворим в ... Остальные препараты, представляющие ..., легко растворимы в ..., а в ... растворителях ..., за исключением новобиоцина ... соли легко растворимой в ...
- 75.9. Подлинность эритромицина по ГФ Х устанавливают ... реакциями ... Препараты канамицина ... и неомицина ... идентифицируют ... реакцией с ... по образованию окрашенного ... и по наличию ... иона. Новобиоцина ... соль обнаруживают ... методом. По ГФ Х активность препаратов устанавливают ... В канамицине моносульфате определяют ... Один микрограмм ... антибиотика соответствует активности ...
- 75.10. Хранят по списку ... в ... месте, при ... температуре. Упаковывают в ... банки или ... пакеты. Спектр антибактериального действия у ... шире, чем у ... Эритромицин и новобиоцина ... соль активны к ..., поэтому их применяют для ... Эритромицин назначают ... по ..., высшие дозы ... Новобиоцина натриевую соль назначают по ... Канамицин действует не только на .. микробов, но и на ... Поэтому канамицина ... применяют для ... по ... (высшая доза ...). Канамицина дисульфат вводят ... по ... при лечении ... Неомицина сульфат подобно ... назначают ... при ... по ..., а также местно в виде ... для лечения ...
- 75.11. Исследованиями ученых ... были открыты ... антибиотики производные ... Из них ... следует отнести к антибиотикам-гликозидам. Производным ... кислоты является антибиотик ..., открытый ... Структура его включает ... цикл (агликон), связанный с ... Оливомицин состоит из ... веществ, их общая структура: ... Сахарный компонент состоит из ... Антраценовая структура обуславливает ... Антрациклиновые антибиотики — производные ..., сходны с ... Структура агликона включает ... систему: ... Агликоны отличаются ..., сахарный компонент содержит ... Антибиотик этой группы ... выделен ..., он состоит из ... веществ. Антрахиноновая система обуславливает ...
- 75.12. Актиномицин открыт впервые ... в ... г, но его ... действие установлено ... В СССР открыты актиномицины ... и ... Они содержат в молекуле полипептиды, связанные с ... Последние являются ... и обуславливают ... Их общая формула: ... Антибиотик стрептонигрин выделен ... Он содержит ... циклы и ... группу, его формула: ... По свойствам — это ... кристаллы, растворимые в ... Брунеомицин, открытый в ..., сходен с ... Следовательно, все противоопухолевые антибиотики содержат в молекуле ... группы, которые обуславливают ... Применяют препараты ... антибиотиков для лечения ... Вводят ... в виде ... Относят ... к списку А.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев А. М. Витамины группы В. Баку, 1971.
Арзамасцев А. П. Фармакопейный анализ. М., 1971.
Архипова А. В. и др. Практическое руководство по фармацевтической химии. Под ред. проф. П. Л. Сенова. М., 1967.
Бабилев Ф. В. Применение люминесценции в фармацевтическом анализе. Кишинев, 1977.
Березовский В. М. Химия витаминов. М., 1973.
Беликов В. Г. Дифференциальная фотометрия. Ставрополь, 1970.
Беликов В. Г., Пономарев В. Д., Коковкин-Щербак Н. И. Применение математического планирования и обработка результатов эксперимента в фармации. М., 1973.
Государственная фармакопея СССР, IX издание. М., 1961.
Государственная фармакопея СССР, X издание. М., 1968.
Губен-Вейль. Методы органической химии. Т. 2. М., 1963.
Крамаренко В. Ф., Попова В. И. Фотометрия в фармацевтическом анализе. Киев, 1972.
Крешков А. П. Основы аналитической химии. Т. 1—3. М., 1965—1970.
Кудрин А. Н. Фармакология с основами патофизиологии. М., 1977.
Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 1—2. М., 1977.
Международная фармакопея. II издание. Женева, 1969.
Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия. Т. 1—2. М., 1976.
Назаров И. Н., Бергельсон Л. Д. Химия стероидных гормонов. М., 1955.
Некрасов Б. В. Основы общей химии. Т. 1—2. М., 1974.
Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. Начала органической химии. Т. 1—2. М., 1974.
Орехов А. П. Химия алкалоидов. М., 1955.
Пиняжко Р. М., Каленюк Т. Г. Методы УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе. Киев, 1976.
Перельман Я. М. Анализ лекарственных форм. Л., 1961.
Преображенский Н. А., Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. М.—Л. 1953.
Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М., 1971.
Сенов П. Л. Курс фармацевтической химии. М., 1952.
Тенцова А. И., Панченко Е. И., Семенова Т. Д. Фармация в СССР. М., 1973.
Туркевич М. М. Фармацевтична хімія. Київ, 1973.
Халецкий А. М. Фармацевтическая химия. Л., 1966.
Шарло Г. Методы аналитической химии. М.—Л., 1965.
Швайкова М. Д. Токсикологическая химия. М., 1975.
Шемякин М. М., Хохлов А. С. и др. Химия антибиотиков. М. 1—2. М., 1961.
Vaier H., Moll H. Die organische analyse. Leipzig, 1960.
Kakác B., Vejdělek Z. J. Handbuch der Kolorimetrie. Band I—II. Jena, 1962.
Wagner G., Kühnstedt H. Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie. Berlin, 1966.

УКАЗАТЕЛЬ ЛАТИНСКИХ НАЗВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ

- Aceclidinum** 394
Acetylcholini chloridum 151
Acidum acetylsalicylicum 174
 — arsenicosum anhydricum 35
 — ascorbinicum 461
 — benzoicum 169
 — boricum 47
 — folicum 496
 — glutaminicum 120
 — hydrochloricum 17
 — hydrochloricum dilutum 17
 — nicotinicum 273
 — salicylicum 169
Acrichinum 334
Adrenalini hydrotartras 431
Aethacridini lactas 334
Aethaminalum-natrium 308
Aethazolum 199
Aether medicinalis 128
 — pro narcosi 128
Aethiniloestradiolum 448
Aethylii chloridum 92
Aethylmorphini hydrochloridum 374
Amidopyrinum 257
Aminalonum 122
Aminarsonum 225
Aminochinolum 300
Aminazinum 323
Ampicillinum 530
Amylii nitris 136
Anaesthesinum 211
Analginum 257
Antipyrinum 257
Apomorphini hydrochloridum 378
Aprophenum 134
Aqua destillata 26
 — pro injectionibus 26
Argenti nitras 69
Atropini sulfas 350
- Barbamyllum** 308
Barbitalum 307
Barbitalum-natrium 307
Barii sulfas pro roentgeno 57
Benzonalum 307
Benzylpenicillinum kalium 526
Benzylpenicillinum natrium 526
Benzylpenicillinum novocainum 526
Bepascum 216
Betasinum 427
Bigumalum 363
Bismuthi subnitras 41
Bromcamphora 242
Bromisovalum 145
Butadionum 257
Butamidum 191
- Calcaria chlorata** 12
Calcii chloridum 54
 — glyconas 115
 — lactas 115
 — pangamas 464
 — pantothenas 465
 — sulfas ustus 54
Camphora 242
Carbacholinum 151
Carbo activatus 44
Carbolenum 44
Carbromalum 145
Celanidum 417
Chingaminum 299
Chinini dihydrochloridum 361
 — hydrochloridum 361
 — sulfas 361
Chiniofonum 289
Chinocidum 296
Chinosolum 289
Chloracizinum 323
Chloralum hydratum 107
Chloraminum B 189
Chlorbutinum 148
Chloridinum 363
Chloroformium 92
 — pro narcosi 92
Chlorpropamidum 191
Chlortetracyclini hydrochloridum 515
Cinchophenum 291
Cocaini hydrochloridum 354
Codeinum 374
Codeini phosphas 374
Coffeinum 398
 — natrii benzoas 399
Convallatoxinum 417
Corazolum 263
Cortisoni acetas 437
Cotarnini chloridum 372
Cupri sulfas 68
Cyanocobalaminum 505
Cyclamidum 193
Cyclophosphanum 148
Cyclopropanum 89
Cycloserinum 531
Cytisinum 345
- Desoxycorticosteroni acetas** 437
Diaethylamidum acidi nicotini 273
Diaethylstilboestrolis propionas 452
Diaethylstilboestrolum 452
Dibazolium 262
Dichlothiazidum 318
Dicainum 211
Dicumarinum 266
Digitoxinum 417
Diiodthyrosinum 427

- Dimedrolum 130
 Diprazinum 323
 Diprophyllinum 404
 Enteroseptolum 290
 Ephedriini hydrochloridum 409
 Ergocalciferolum 472
 Erynitum 138
 Erysiminum 417
 Erythromycinum 537
 Euphyllinum 399
 Ferri (II) sulfas 72
 Ferrum reductum 72
 Furacilinum 251
 Furadoninum 251
 Furazolidonum 251
 Glycerinum 101
 Griseofulvinum 530
 Hexamethylentetraminum 110
 Hexamidinum 312
 Hexenalum 308
 Hexobarbitalum 307
 Homatropini hydrobromidum 350
 Hydrargyri amidochloridum 61
 — cyanidum 61
 — dichloridum 61
 — monochloridum 61
 — oxydum flavum 61
 — oxycyanidum 61
 Hydroperitum 27
 Hydroxychlorochinum 300
 Iodoformium 95
 Iodum 15
 Isoniazidum 279
 Kalii acetat 115
 — bromidum 18
 — chloridum 18
 — iodidum 18
 — orotas 446
 Kanamycini monosulfas 537
 Khellinum 269
 Laevomycetini stearas 520
 Laevomycesinum 520
 Magnesii oxydum 52
 — peroxydum 27
 — subcarbonas 52
 — sulfas 52
 Mentholum 237
 Meprostanum 143
 Mesatonum 431
 Methacinum 134
 Methandrosthenolonum 445
 Methazidum 279
 Methicillinum natrium 527
 Methioninum 120
 Methylandrostendiolum 445
 Methylenum coeruleum 328
 Methylsalicylas 174
 Methyltestosteronum 445
 Methylthiouracilum 314
 Morphiini hydrochloridum 374
 Myarsenolum 225
 Natrii arsenas 35
 — benzoas 169
 — bromidum 18
 Natrii chloridum 18
 — citras pro injectionibus 115
 — hydrocarbonas 45
 — salicylas 169
 — tetraboras 47
 — iodidum 18
 — nitris 34
 — para-aminosalicylas 216
 — thiosulfas 31
 Neodicumarinum 266
 Neomycini sulfas 537
 Neriolinum 417
 Nicodinum 273
 Nicotinamidum 273
 Nitranolum 138
 Nitrogenium oxydulatum 33
 Nitroglycerinum 138
 Nitroxolinum 290
 Noradrenalini hydrotartras 431
 Norsulfazolium 199
 Nospanum 370
 Novarsenolum 225
 Novembichinum 148
 Novobiocinum natrium 537
 Novocainamidum 211
 Novocainum 211
 Octoestrolum 452
 Oleum vaselini 88
 Osarsolum 225
 Oxacillinum natrium 527
 Oxaphenamidum 178
 Oxygenium 24
 Oxytetracyclini dihydras 514
 — hydrochloridum 515
 Pachycarpini hydroiodidum 345
 Pantocidum 189
 Papaverini hydrochloridum 370
 Paracetamolium 183
 Paraffinum solidum 88
 Phenacetinum 183
 Phenatinum 276
 Phenobarbitalum 307
 Phenolphthaleinum 160
 Phenolum purum 160
 Phenoxy-methylpenicillinum 527
 Phenylsalicylas 174
 Phenylinum 477
 Phthalazolum 200
 Phthazinum 200
 Phthivazidum 279
 Phthorotanum 92
 Physostigmini salicylas 381
 Pilocarpini hydrochloridum 393
 Plasmocidum 296
 Plathyphyllini hydrotartras 357
 Praegninum 41
 Prednisolonum 437
 Prednisonum 437
 Primachinum 297
 Progesteronum 441
 Promedolum 286
 Promeranium 229
 Propazinum 323
 Proserinum 383
 Pyridoxini hydrochloridum 487
 Reserpinum 389
 Resorcinum 160
 Retinoli acetat 469
 Riboflavinum 501

- Rutinum 484
- Salazopyridazinum 207
- Salicylamidum 178
- Salsolidini hydrochloridum 366
- Salsolini hydrochloridum 366
- Saluzidum 279
- solubile 279
- Sarcosinum 148
- Sarracini hydrotartras 358
- Scopolamini hydrobromidum 350
- Securinini nitras 386
- Sergosinum 95
- Solutio formaldehydi 107
- Hydrogenii peroxydi diluta 27
- Iodi spirituosaе 5%, 10% 15
- Natrii chromatis Chromo-51 notati pro injectionibus 77
- Natrii O-iodhippuratis Iodo— 131 notati pro injectionibus 77
- Natrii phosphatis Phosphoro-32 notati pro injectionibus 77
- Nitroglycerini 1% 140
- Tetacini-calcii 10% pro injectionibus 123
- Tocopheroli acetatis oleosa 5%, 10%, 30% 481
- Sovcainum 291
- Sphaerophysini benzoas 406 . . .
- Spiritus aethylicus 101
- Streptocidum 198
- solubile 198
- Streptomycini sulfas 533 . . .
- Strophanthinum K 417
- Strychnini nitras 386
- Sulfacilum-natrium 198
- Sulfadimethoxinum 199
- Sulfadimezinum 199
- Sulfapyridazinum 199
- Sulginum 198
- Synoestrolum 452
- Tablettae Eryniti 140
- Hydroperiti 30
- Nitroglycerini 140
- Phenolphthaleini 165
- Terpinum hydratum 237
- Testosteronu propionas 445
- Tetracyclini hydrochloridum 514
- Tetracyclinum 514
- Themisalum 399
- Theobrominum 398
- Theophyllinum 398
- Thiamini bromidum 491
- chloridum 491
- Thiopentalum-natrium 308
- Thiophosphamidum 248
- Thiphenum 134
- Thymolum 160
- Thyreoidinum 426
- Tocopheroli 480
- Trichomonacidum 299
- Trimecainum 185
- Triphthazinum 323
- Tropacinum 350
- Urosulfanum 198
- Validolum 237
- Vaselinum 88
- Vikasolum 476
- Vinylinum 129
- Xycainum 185
- Zinci oxydum 59
- sulfas 59

В.Г. Беликов

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

*Допущено Главным управлением учебных заведений
Министерства здравоохранения СССР в качестве
учебного пособия для студентов фармацевтических
институтов и фармацевтических факультетов медицин-
ских институтов*



Москва
1979
«Медицина»

УДК 615.1:54(075.8)

В. Г. БЕЛИКОВ. Учебное пособие по фармацевтической химии. М., «Медицина», 1979, 552 с.

При изложении материала использован принцип химической классификации лекарственных препаратов, вошедших в Государственную фармакопею X издания. В пособие включены сведения о химической структуре, свойствах, способах получения, анализа, хранения и применения препаратов. Все эти сведения изложены в обобщенной форме. Для облегчения усвоения материала использованы элементы программированного обучения в виде текстов-заданий. Последние могут быть использованы в режиме самообучения.

Учебное пособие составлено в строгом соответствии с программой по фармацевтической химии, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, и предназначается для студентов фармацевтических институтов (факультетов).

В учебном пособии 150 табл.

Рецензент — доцент кафедры фармацевтической химии Пермского фармацевтического института Р. И. МОСКАЛЕНКО.

Б $\frac{50700-158}{039(01)-79}$ 6—79. 4108000000

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Предмет и содержание фармацевтической химии и ее связь с другими науками	5
Значение решений съездов КПСС, Постановлений ЦК КПСС и Советского правительства для развития фармацевтической науки и промышленности	6
Основные проблемы современной фармацевтической химии	7
Государственная фармакопея СССР и другая (временная) документация регламентирующая качество лекарственных веществ	7
Основные положения, регламентирующие фармацевтический анализ в СССР	8
I. Неорганические лекарственные препараты	10
Глава 1. Седьмая группа периодической системы элементов Менделеева	10
Галогены. Общая характеристика	10
Препараты галогенов	11
Препараты солей хлорноватистой кислоты (гипохлориты)	11
Препараты йода	14
Препараты бескислородных соединений галогенов (галидов)	17
Кислота хлористоводородная	17
Препараты галидов	18
Текст-задание	22
Глава 2. Шестая группа периодической системы элементов Менделеева	23
Кислород	24
Вода	26
Препараты перекиси водорода	26
Натрия тиосульфат	30
Текст-задание	31
Глава 3. Пятая группа периодической системы элементов Менделеева	32
Препараты соединений азота	32
Азота закись	33
Натрия нитрит	34
Препараты соединений мышьяка	35
Обнаружение примеси мышьяка в лекарственных препаратах	39
Препараты соединений висмута	40
Текст-задание	42
Глава 4. Четвертая группа периодической системы элементов Менделеева	43
Препараты углерода и его соединений	43
Активированный уголь	43
Карбонаты и гидрокарбонаты	44
Текст-задание	46
Глава 5. Третья группа периодической системы элементов Менделеева	46
Препараты соединений бора	46
Текст-задание	50

Глава 6. Вторая группа периодической системы элементов Менделеева	50
Главная подгруппа	51
Препараты соединений магния	51
Препараты соединений кальция	54
Препараты соединений бария	56
Подгруппа цинка	57
Препараты соединений цинка	58
Препараты соединений ртути	59
Текст-задание	64
Глава 7. Первая группа периодической системы элементов Менделеева	66
Препараты соединений меди	67
Препараты соединений серебра	68
Текст-задание	70
Глава 8. Восьмая группа периодической системы элементов Менделеева	71
Препараты железа и его соединений	71
Текст-задание	72
Глава 9. Лекарственные препараты, содержащие радиоактивные изотопы (радиоактивные препараты)	73
Понятие о радиоактивных препаратах	73
Единицы измерений и константы	74
Особенности получения и анализа радиоактивных препаратов	74
Хранение и транспортировка радиоактивных препаратов	76
Фармакопейные радиоактивные препараты	76
Текст-задание	79
II. Органические лекарственные препараты	80
Глава 10. Общие сведения о классификации, способах получения и исследования органических лекарственных препаратов	80
Общая характеристика и классификация	80
Источники и способы получения органических лекарственных препаратов	81
Методы исследования органических лекарственных веществ и их особенности	83
Связь между строением молекулы органического лекарственного вещества и ее действием на организм	84
Текст-задание	86
Глава 11. Предельные углеводороды и их галогенопроизводные	87
Препараты предельных углеводородов	87
Препараты алициклических углеводородов	89
Препараты галогенопроизводных углеводородов	90
Препараты жидких галогенопроизводных углеводородов (хлорсодержащие)	90
Препараты твердых галогенопроизводных углеводородов (йодсодержащие)	94
Текст-задание	97
Глава 12. Спирты	98
Общая характеристика	98

Препараты спиртов	99
Текст-задание	103
Глава 13. Препараты альдегидов и их производных	104
Общая характеристика	104
Препараты альдегидов	106
Гексаметилентетрамин	109
Текст-задание	111
Глава 14. Препараты карбоновых кислот и их солей	112
Общая характеристика	112
Препараты солей карбоновых кислот	113
Текст-задание	117
Глава 15. Аминокислоты алифатического ряда	118
Препараты аминокислот	118
Препараты полиаминополикарбоновых кислот	122
Текст-задание	124
Глава 16. Препараты простых эфиров	125
Препараты простых алифатических эфиров	125
Препараты простых арилалифатических эфиров	129
Текст-задание	131
Глава 17. Препараты сложных эфиров	132
Общая характеристика	132
Препараты сложных эфиров арилалифатических кислот	132
Препараты сложных эфиров азотистой кислоты	135
Препараты сложных эфиров азотной кислоты	137
Текст-задание	140
Глава 18. Амидированные производные угольной кислоты	141
Общая характеристика	141
Препараты—производные уретанов	142
Препараты—производные ациклических уреидов	143
Текст-задание	146
Глава 19. Производные алифатических аминов	147
Препараты—производные бис-(Р-хлорэтил)-амина	147
Препараты—производные аминоспиртов и их эфиров	150
Текст-задание	153
Ароматические соединения	154
Глава 20. Химическая структура и биологическое действие ароматических соединений	154
Общая характеристика	164
Влияние ароматического ядра и введение в него функциональных групп на фармакологический эффект	154
Текст-задание	156
Глава 21. Фенолы и их производные	156
Общая характеристика	156
Получение препаратов фенолов	157
Химическая структура и свойства препаратов фенолов	159
Испытание на подлинность	161

Количественное определение	163
Хранение и применение препаратов	165
Текст-задание	165
Глава 22. Препараты ароматических кислот и их солей	166
Общая характеристика	166
Препараты бензойной и салициловой кислот	167
Текст-задание	171
Глава 23. Производные фенолокислот	172
Общая характеристика	172
Препараты сложных эфиров салициловой кислоты	173
Препараты—производные амида салициловой кислоты	177
Текст-задание	180
Глава 24. Ацетиламинопредваренные ароматического ряда	181
Общая характеристика	181
Препараты—производные п-аминофенола	182
Препараты—производные диалкиламиноацетилада	184
Текст-задание	186
Глава 25. Амидированные производные сульфокислот	187
Общая характеристика	187
Препараты хлорпроизводных амидов сульфокислот	187
Препараты—производные алкилуреидов сульфокислот	190
Текст-задание	193
Глава 26. Производные амидов сульфаниловой кислоты	194
Общая характеристика	194
Синтез сульфаниламидных препаратов	197
Физические и химические свойства	197
Испытание на подлинность	200
Испытание на доброкачественность	203
Способы количественного определения	204
Нитритометрия	204
Нейтрализация	204
Броматометрия	205
Иодохлорметрия	205
Аргентометрия	205
Хранение и применение	206
Текст-задание	207
Глава 27. Производные аминокислот ароматического ряда	208
Общая характеристика	208
Препараты—производные <i>n</i> -аминобензойной кислоты	209
Препараты—производные <i>n</i> -аминосалициловой кислоты	214
Текст-задание	217
Глава 28. Красители и элементарганические соединения как химиотерапевтические средства	218
Общая характеристика	218
Понятие о химиотерапевтических средствах	218
Красители как химиотерапевтические средства	219
Роль элементарганических соединений в современной медицине и их значение для химиотерапии	219

Методы исследования отдельных элементов в элементарноорганических соединениях	220
Классификация элементарноорганических соединений	221
Препараты мышьяка	221
Синтез элементарноорганических соединений мышьяка	221
Свойства элементарноорганических препаратов мышьяка	224
Испытание на подлинность	226
Испытание на доброкачественность и количественное определение	228
Хранение и применение	228
Препараты ртути	229
Текст-задание	230
Гидроароматические соединения	233
Глава 29. Препараты терпенов	233
Препараты моноциклических- терпенов	234
Получение препаратов моноциклических терпенов	234
Физические свойства	236
Испытание на подлинность и количественное определение	237
Хранение и применение	239
Препараты бициклических терпенов	239
Текст-задание	243
Гетероциклические соединения	245
Глава 30. Общая характеристика и классификация гетероциклических соединений	245
Текст-задание	247
Глава 31. Производные этиленимина	247
Текст-задание	249
Глава 32. Производные фурана	249
Препараты—производные нитрофурана	249
Текст-задание	253
Глава 33. Производные пиразола	253
Общая характеристика	253
Синтез производных пиразола	254
Свойства производных пиразола	256
Испытание на подлинность и доброкачественность	258
Количественное определение	259
Хранение и применение	260
Текст-задание	260
Глава 34. Производные имидазола и тетразола	261
Препараты—производные имидазола	261
Препараты—производные Тетразола	263
Текст-задание	264
Глава 35. Производные бензофурана и бензопирана	264
Производные 4-оксикумарина	265
Производные фурохромона и фурокумарина	268
Текст-задание	269

Глава 36. Производные пиридина	270
Препараты—производные никотиновой кислоты	271
Получение	271
Свойства и испытание на подлинность	272
Количественное определение	275
Хранение и применение	275
Препараты — производные изоникотиновой кислоты	276
Общая характеристика	276
Синтез	277
Свойства и испытание на подлинность	278
Испытание на доброкачественность и количественное определение	280
Хранение и применение	282
Текст-задание	282
Глава 37. Производные пиперидина	284
Текст-задание	286
Глава 38. Производные хинолина	287
Препараты—производные 8-оксихинолина	287
Препараты—производные 4-хинолинкарбоновой кислоты	290
Препараты—производные 8- и 4-аминохинолина	293
Препараты—производные 8-аминохинолина	294
Препараты—производные 4-аминохинолина	297
Текст-задание	300
Глава 39. Производные пиримидина	301
Препараты—производные барбитуровой кислоты	302
Общая характеристика	302
Синтез барбитуратов	304
Свойства	306
Испытание на подлинность и доброкачественность	306
Количественное определение	310
Хранение и применение	310
Препараты, производные пиримидиндиона	311
Производные гексагидропиримидиндиона	311
Производные урацила и тиюрацила	313
Текст-задание	314
Глава 40. Производные бензотиадиазина	316
Текст-задание	319
Глава 41. Производные фенотиазина	319
Препараты—алкиламинопроизводные фенотиазина	320
Общая характеристика	320
Синтез	321
Свойства	322
Испытание на подлинность и доброкачественность	324
Количественное определение	325
Хранение	325
Применение	326
Препараты — производные тионина	327
Текст-задание	329
Глава 42. Производные акридина	330
Текст-задание	335

III. Биологические активные природные соединения, применяемые в качестве лекарственных препаратов	337
Алкалоиды	337
Глава 43. Общая характеристика способов получения и анализа алкалоидов	337
Краткая история развития химии алкалоидов	337
Свойства и способы получения алкалоидов	339
Общие методы анализа алкалоидов	340
Классификация препаратов алкалоидов	343
Текст-задание	343
Глава 44. Алкалоиды—производные хинолизина и хинозилидина	344
Текст-задание	346
Глава 45. Алкалоиды — производные тропана и их синтетические аналоги	347
Препараты алкалоидов — производные тропина и их синтетические аналоги	348
Получение препаратов	348
Физические свойства и испытание на подлинность	349
Испытание на доброкачественность и количественное содержание	350
Хранение и применение	351
Препараты алкалоидов—производных экгонина	352
Текст-задание	355
Глава 46. Алкалоиды—производные пирролизидина	356
Текст-задание	358
Глава 47. Алкалоиды—производные хинолина	359
Общая характеристика	359
Препараты хинина	360
Синтетические заменители хинина	363
Текст-задание	364
Глава 48. Алкалоиды—производные изохинолина	364
Препараты алкалоидов—производных тетрагидроизохинолина	365
Алкалоиды опия	367
Выделение алкалоидов из опия	367
Алкалоиды—производные бензилизохинолина	368
Папаверин и его синтетические аналоги	368
Наркотин и его производные	370
Алкалоиды—производные морфинана (фенантренизохинолина) и их синтетические аналоги	372
Получение препаратов	372
Физические свойства	373
Испытание на подлинность и доброкачественность	375
Количественное определение	376
Хранение и применение	377
Текст-задание	378
Глава 49. Алкалоиды—производные индола	380
Препараты физостигмина и его синтетических аналогов	381
Физостигмина салицилат	381
Синтетические аналоги физостигмина	382
Препараты стрихнина и секуринина	384

Препарат резерпин и его аналоги	387
Текст-задание	389
Глава 50. Алкалоиды—производные имидазола	391
Текст-задание	394
Глава 51. Алкалоиды—производные пурина	394
Общая характеристика	394
Синтез пуриновых алкалоидов	395
Синтез на основе мочевой кислоты	395
Синтез из циануксусной кислоты	397
Свойства препаратов алкалоидов—производных пурина и его двойных солей	399
Испытание на подлинность	400
Испытание на доброкачественность	401
Количественное определение	402
Хранение и применение	403
Текст-задание	404
Глава 52. Ациклические алкалоиды	406
Алкалоиды алифатического ряда	406
Алкалоиды ароматического ряда	407
Текст-задание	409
Глава 53. Гликозиды	410
Общая характеристика и классификация	410
Современные представления о строении сердечных гликозидов	412
Химическая структура препаратов сердечных гликозидов	414
Свойства и испытание подлинности препаратов сердечных гликозидов	417
Испытание доброкачественности и количественное определение	418
Хранение и применение	419
Текст-задание	420
Гормоны и гормоноподобные вещества	422
Глава 54. Общая характеристика и классификация препаратов гормонов	422
Текст-задание	424
Глава 55. Гормоны щитовидной железы и их синтетические аналоги	424
Препарат щитовидной железы	424
Синтетические аналоги гормонов щитовидной железы	426
Текст-задание	428
Глава 56. Гормоны мозгового слоя надпочечных желез и их синтетические аналоги	429
Текст-задание	433
Глава 57. Гормоны коркового слоя надпочечных желез и их полусинтетические аналоги	433
Препараты кортикостероидов и их полусинтетических аналогов	433
Галогенопроизводные полусинтетических аналогов кортикостероидов	438
Текст-задание	439
Глава 58. Гестагенные гормоны и их полусинтетические аналоги	440
Текст-задание	442
Глава 59. Андрогенные гормоны и полусинтетические анаболические препараты	442
Текст-задание	446

Глава 60. Эстрогенные гормоны и их синтетические аналоги нестероидного строения	447
Препараты эстрогенных гормонов	447
Синтетические препараты эстрогенного действия	449
Текст-задание	454
Витамины	455
Глава 61. Общая характеристика и классификация витаминов	455
Общая характеристика	455
Методы получения и исследования	457
Номенклатура и классификация витаминов	457
Текст-задание	459
Глава 62. Витамины алифатического ряда	459
Производные ненасыщенных полиокси- γ -лактонов	459
Производные эфиров глюконовой кислоты	463
Производные β -аминокислот	464
Текст-задание	466
Глава 63. Витамины алициклического ряда	467
Циклогексенизопреноидные витамины, или ретинолы	467
Циклогексанол-этиленгидриндановые витамины, или кальциферолы	470
Текст-задание	473
Глава 64. Витамины ароматического ряда (производные нафтохинона)	474
Природные витамины группы К	474
Синтетические аналоги витаминов К	475
Текст-задание	477
Глава 65. Витамины—производные хромана	478
Токоферолы (витамины группы Е)	478
Флаваноиды (витамины группы Р)	481
Текст-задание	485
Глава 66. Витамины—производные пиридина	486
Текст-задание	488
Глава 67. Витамины—производные пиримидина	489
Текст-задание	493
Глава 68. Витамины—производные птерина	493
Текст-задание	498
Глава 69. Витамины—производные изоаллоксазина	498
Текст-задание	502
Глава 70. Корриновые витамины (витамины группы В₁₂)	502
Текст-задание	506
Антибиотик	507
Глава 71. Общая характеристика и классификация антибиотиков	507
Общая характеристика	507
Роль антибиотиков в развитии химиотерапии	508
Способы получения антибиотиков	509
Классификация антибиотиков	510
Текст-задание	511

Глава 72. Антибиотики алициклического строения	512
Текст-задание	517
Глава 73. Антибиотики ароматического ряда	518
Текст-задание 522	
Глава 74. Антибиотики гетероциклической структуры	523
Пенициллины	523
Антибиотики — производные кислородсодержащих гетероциклов	530
Текст-задание	531
Глава 75. Стрептомицины и родственные им антибиотики-гликозиды	532
Стрептомицины	532
Антибиотики, родственные стрептомицинам (антибиотики-гликозиды)	535
Противоопухолевые антибиотики	538
Текст-задание	540
Литература	542
Указатель латинских названий препаратов	543