

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

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

Фармацевтична хімія

За загальною редакцією
професора П. О. Безуглого

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

Вінниця
НОВА КНИГА
2008

УДК 615.011(075)

ББК 35.66я73

Ф 24

Рекомендовано

Міністерством освіти і науки України як підручник

для студентів вищих навчальних закладів.

Лист № 14/18-Г-2235 від 14.12.2007 р.

Рецензенти:

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

Фармацевтична хімія

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

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

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

УДК 615.011(075)

ББК 35.66я73

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

ISBN 978-966-382-113-9

© ПП “НОВА КНИГА”, 2008

Зміст

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

Частина перша **ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ**

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

Частина друга **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

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

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

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

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

Частина третя

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Передмова

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Частина

I

**ЗАГАЛЬНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА
ХІМІЯ**



Предмет і зміст фармацевтичної хімії

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

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

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

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

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

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

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

Основні джерела та способи одержання лікарських засобів

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шляхи створення нових лікарських засобів

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Фармацевтичний аналіз

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

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

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

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

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

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

Складовою частиною фармацевтичного аналізу є фармакопейний аналіз.

Державна фармакопея України

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Державна фармакопея України поділяється на такі розділи:

ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ

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

5. Загальні тексти

МОНОГРАФІЇ

ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА СУБСТАНЦІЇ

1. Загальні зауваження

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

2. Методи аналізу

Цей розділ містить підрозділи:

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

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

2.2.1. Визначення прозорості та ступеня каламутності рідин.

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

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

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

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

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

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

Забарвлення дослідного зразка за інтенсивністю не повинне перевищувати забарвлення еталону.

Розчин вважають безбарвним, якщо він забарвлений не інтенсивніше, ніж вода Р, або розчинник, або еталон В_р.

Вихідні розчини:

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

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

Термін зберігання вихідних і основних розчинів – 1 рік.

Еталонні розчини.

Еталони готують з основних розчинів розбавленням їх розчином кислоти хлористоводневої.

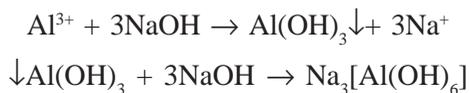
Інтенсивність забарвлення досліджуваного зразка має не перевищувати інтенсивності забарвлення відповідного еталону. Колір еталону має бути максимально наближений до кольору досліджуваного зразка.

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

Алкалоїди – визначають за реакцією з розчином калію йодбісмутату (K[BiI₄]) у кислому середовищі за утворенням оранжево-червоного осаду.

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

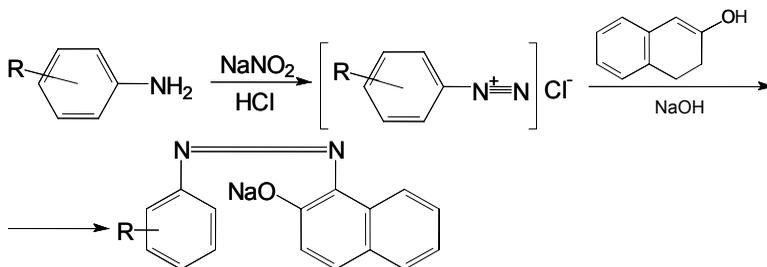
мас утворюватися осад (дослідження на відсутність домішок важких металів). Потім додають розчин натрію гідроксиду розведеного – утворюється гелеподібний білий осад, який розчиняється при наступному додаванні надлишку реактиву:



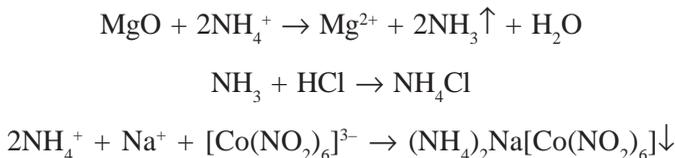
До одержаного розчину поступово додають розчин амонію хлориду – знову утворюється гелеподібний білий осад:



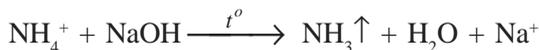
Аміни ароматичні первинні – за реакцією з розчином натрію нітри-ту у присутності кислоти хлористоводневої розведеної. При подальшому додаванні розчину β-нафтолу з’являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого ж самого кольору:



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

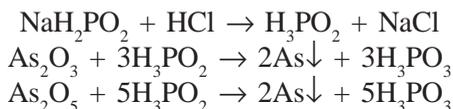


Амонію солі й солі летких основ. При нагріванні солей амонію і солей летких основ з розчином натрію гідроксиду виділяються пари амоніаку або летких основ, які виявляють за запахом і лужною реакцією (червоний лакмус забарвлюється у синій колір):

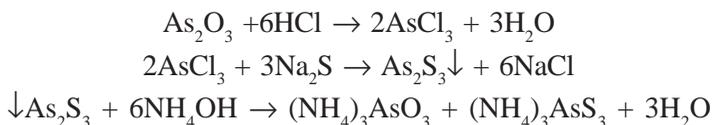


Арсен (III) та (V):

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



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



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

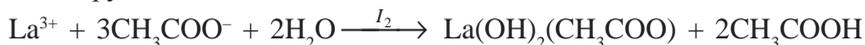


Ацетати ідентифікують за реакціями:

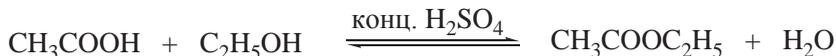
а) нагрівання субстанції з рівною кількістю щавлевої кислоти – виділяється кислота оцтова, яку виявляють за запахом:



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



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

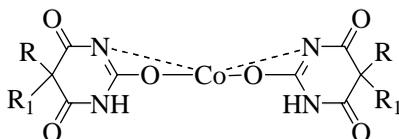


г) з розчином феруму (III) хлориду – з'являється червоно-буре забарвлення, яке зникає при додаванні кислот мінеральних розведених:



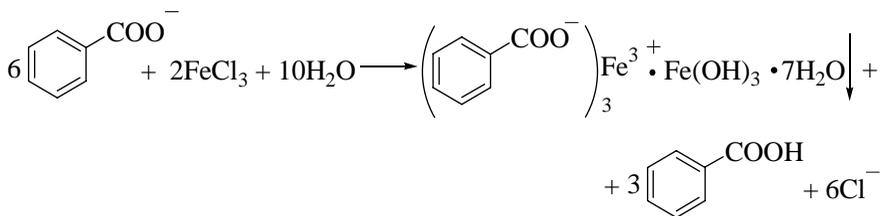
Ацетил визначають після перетворення в оцтову кислоту кислотним гідролізом в присутності кислоти фосфорної за реакцією “б” на ацетат (див. [ацетати](#)).

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

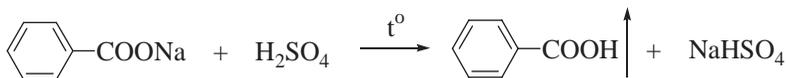


Бензоати ідентифікують за реакціями:

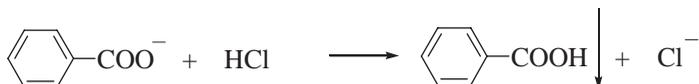
а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється жовто-рожевий осад, розчинний в ефірі:



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

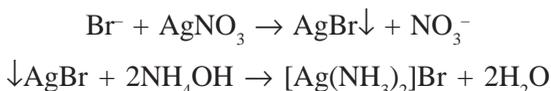


в) з розчином кислоти хлористоводневої утворюється білий осад кислоти бензойної, яку ідентифікують за температурою плавлення:



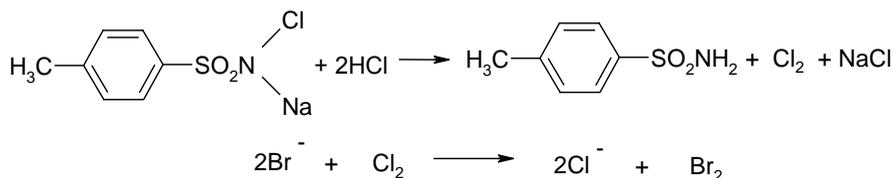
Броміди ідентифікують за реакціями:

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



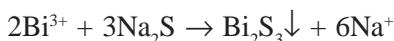
б) із пломбуму (IV) оксидом у присутності кислоти оцтової виділяється бром, який ідентифікують за утворенням бромзаміщеного фуксину фіолетового кольору (фуксин забарвлений у червоний колір);

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

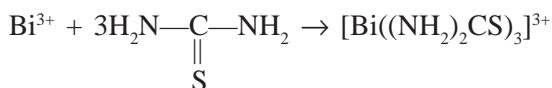


Бісмут (вісмут*):

а) з розчином натрію сульфіді – утворюється коричневий осад:



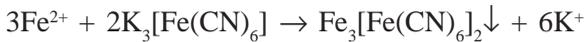
б) з розчином тіосечовини – утворюється жовтувато-оранжеве забарвлення або оранжевий осад, який не знебарвлюється при додаванні розчину натрію фториду:



* Номенклатура ДФУ

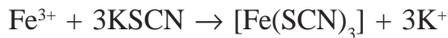


Ферум (II) (залізо (II)*) ідентифікують з розчином калію фериціаніду – утворюється синій осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведений:

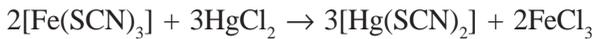


Ферум (III) (залізо (III)*) ідентифікують за реакціями:

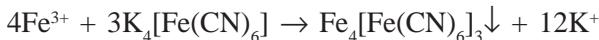
а) з розчином калію тіоціанату в середовищі кислоти хлористоводневої – з'являється червоне забарвлення:



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

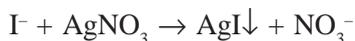


б) з розчином калію фероціаніду – утворюється синій осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведений:



Йодиди ідентифікують за реакціями:

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



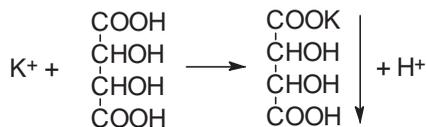
б) з розчином калію дихромату в середовищі кислоти сульфатної розведеної у присутності хлороформу утворюється йод, який забарвлює хлороформний шар у фіолетовий або фіолетово-червоний колір:



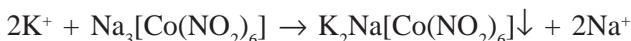
Калій ідентифікують за реакціями:

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

*Номенклатура ДФУ



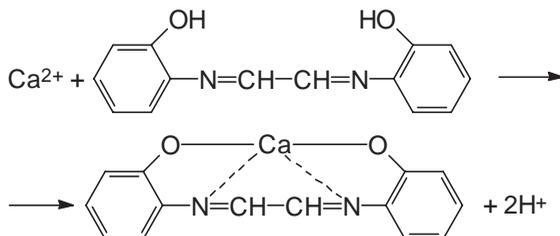
б) при взаємодії з розчином натрію кобальтинітриду у присутності кислоти оцтової розведеної – утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



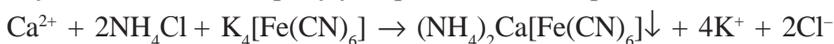
в) сіль калію, внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні крізь синє скло – у пурпурово-червоний.

Кальцій ідентифікують:

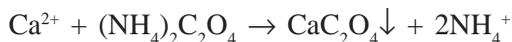
а) з розчином гліоксальгідроксіанілу в присутності натрію гідроксиду, натрію карбонату і хлороформу – при струшуванні хлороформний шар набуває червоного забарвлення:



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



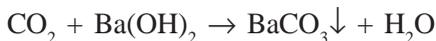
в) з розчином амонію оксалату утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті оцтовій розведеній і розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



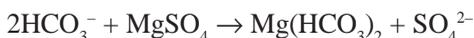
г) сіль кальцію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена у безбарвне полум'я, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

Карбонати й гідрокарбонати ідентифікують за реакціями:

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

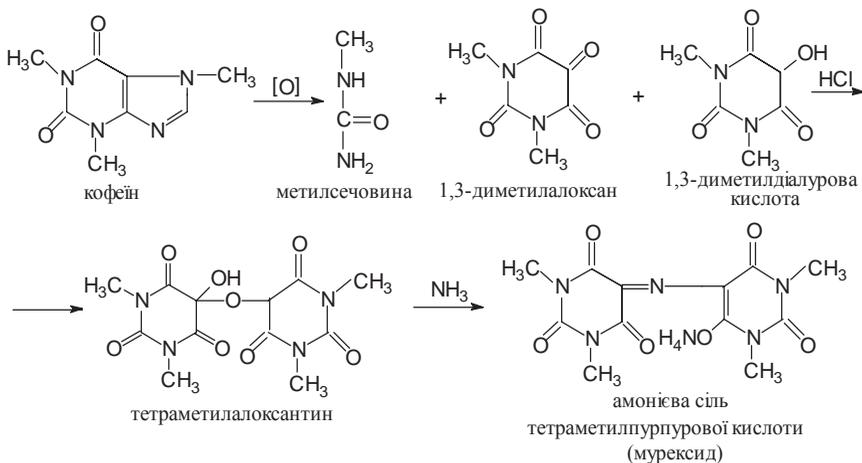


б) з насиченим розчином магнію сульфату карбонати утворюють білий осад (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких утворюють осад лише при кип'ятінні суміші):

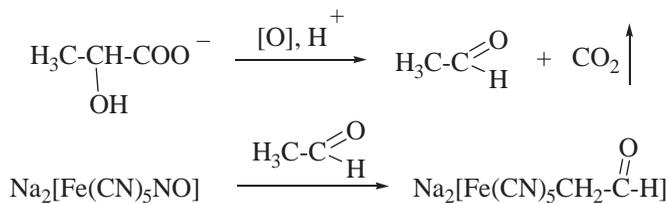


в) розчини карбонатів при додаванні розчину фенолфталеїну забарвлюються у червоний колір (відмінність від гідрокарбонатів, розчини яких залишаються безбарвними).

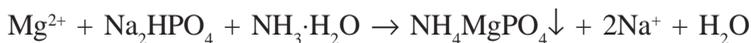
Ксантини. До субстанції додають розчин гідрогену пероксиду концентрований і кислоту хлористоводневу розведену. Суміш упарюють на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. При подальшому додаванні розчину амоніаку розведеного колір залишку змінюється на червоно-фіолетовий:



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

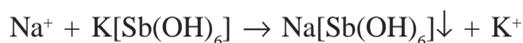


Магній з розчином динатрію гідрофосфату у присутності розчину амоніаку розведеного і амонію хлориду утворює білий кристалічний осад:

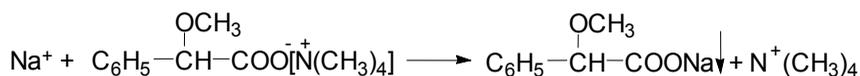


Натрії ідентифікують за реакціями:

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



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



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

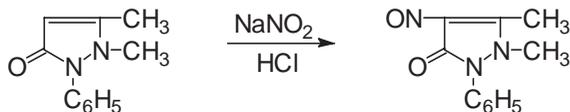
в) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

Нітрати ідентифікують реакціями:

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

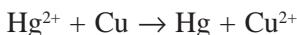
б) не знебарвлюють розчин калію перманганату, підкислений кислотою сульфатною розведеною (відмінність від нітритів).

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



Меркурій (ртуть*) ідентифікують за реакціями:

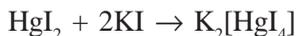
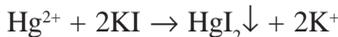
а) при взаємодії з очищеною мідною фольгою з'являється темно-сіра пляма, яка при натиранні стає блискучою, а при нагріванні – зникає:



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

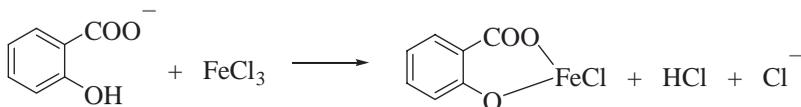


в) з розчином калію йодиду солі меркурію (II) утворюють червоний осад, розчинний у надлишку цього реактиву:

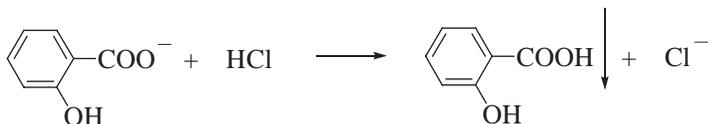


Саліцилати ідентифікують за реакціями:

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



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



Плюмбум (свинець*) ідентифікують за реакціями:

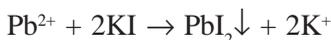
а) з розчином калію хромату в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:



При додаванні розчину натрію гідроксиду концентрованого осад розчиняється:

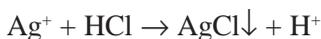


в) з розчином калію йодиду в середовищі кислоти оцтової – утворюється жовтий осад:

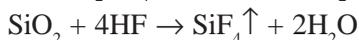
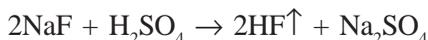


При кип'ятінні осад розчиняється, а при охолодженні випадає знову у вигляді блискучих жовтих пластинок.

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

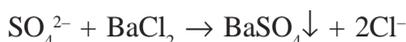


Силікати ідентифікують за реакцією з натрію фторидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої у свинцевому або платиновому тиглі. Тигель накривають прозорою пластиковою пластинкою з краплею води на її внутрішній поверхні і обережно нагрівають; через короткий проміжок часу навколо краплі води з'являється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



Сульфати ідентифікують за реакціями:

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



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

Сульфіти ідентифікують за реакціями:

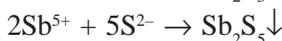
а) з розчином кислоти хлористоводневої розведеної поступово виділяється сірчистий газ (сульфуру IV оксид), який виявляється за характерним різким запахом:



б) при додаванні розчину йоду спостерігається його знебарвлення:



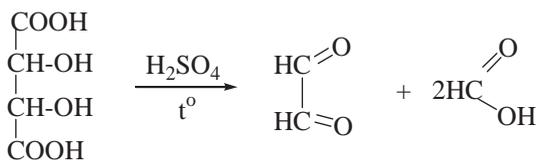
Стибій (сурма*) з розчином натрію сульфід у присутності розчину калію-натрію тартрату утворює оранжево-червоний осад, який розчиняється при додаванні розчину натрію гідроксиду:



Тартрати ідентифікують за реакціями:

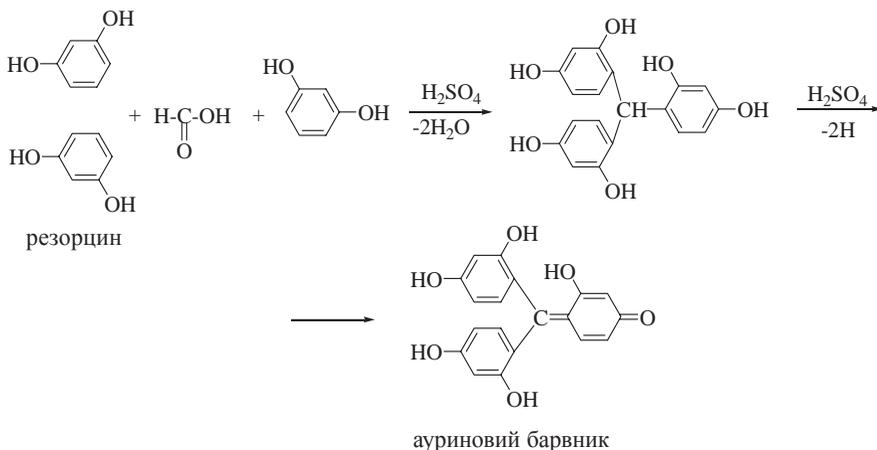
а) з розчином феруму (II) сульфату і розчином гідрогену пероксиду розведеного з'являється нестійке жовте забарвлення. Після знебарвлення розчину до нього додають краплями розчин натрію гідроксиду розведений – з'являється інтенсивне синє забарвлення;

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



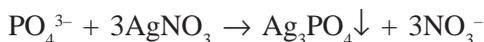
глюксаль

кислота мурашина

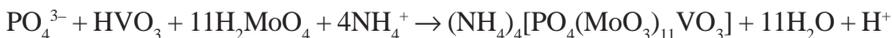


Фосфати ідентифікують за реакціями:

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

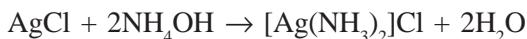
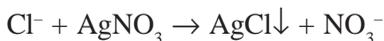


б) з молібдено-ванадієвим реактивом утворюють жовте забарвлення:



Хлориди ідентифікують за реакціями:

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

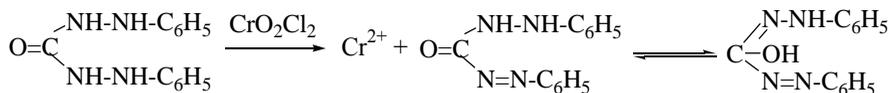


б) реакцією сухої речовини з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

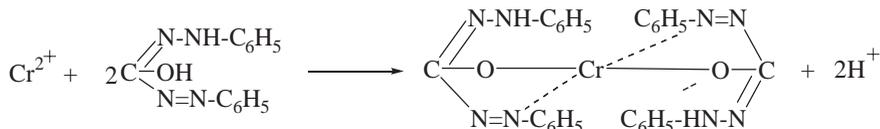
Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням легкої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:

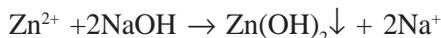


Далі утворюється внутрішньокмплесна сполука фіолетово-червоного кольору:

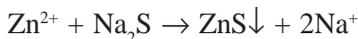


Цинк ідентифікують за реакціями:

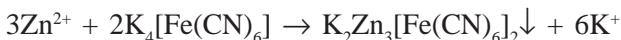
а) з розчином натрію гідроксиду концентрованим утворюється білий осад, розчинний у надлишку реактиву:



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

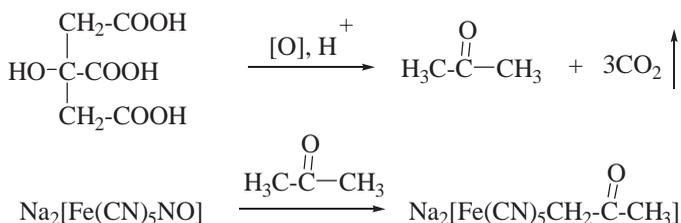


б) з розчином калію фероціаніду утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті хлористоводневій розведених:

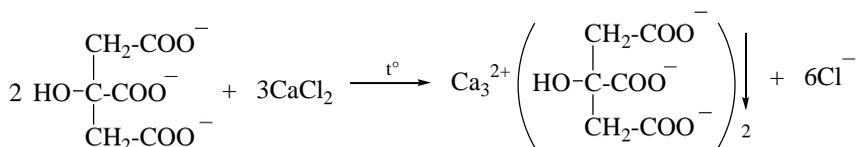


Цитрати ідентифікують за реакціями:

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

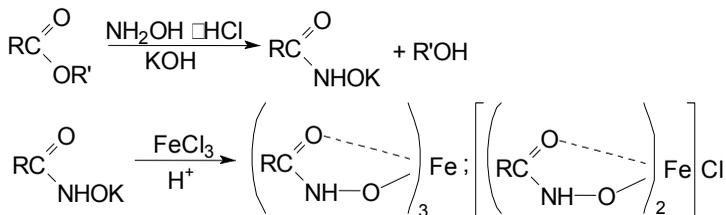


б) при додаванні розчину кальцію хлориду реакційна суміш залишається прозорою. При кип'ятінні розчину утворюється білий осад, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений:



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

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



2.4. Випробування на граничний вміст домішок.

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



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

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

Джерела та причини появи домішок у лікарських засобах

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

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

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

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

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

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

Наприклад, ферум (III) можна виявити декількома реактивами: амонію тіоціанатом NH_4SCN ; калію фероціанідом – $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, кислота-ми тіогліколевою та сульфосаліциловою.

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

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

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

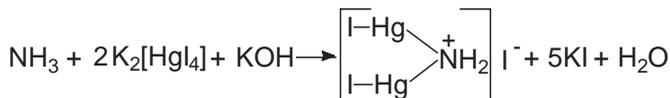
Наявність домішок визначають колориметричним або нефелометричним методом, порівнюючи результати реакцій з розчином еталону та з розчином лікарської речовини після додавання до них однакових кількостей відповідних реактивів.

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

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

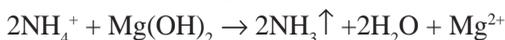
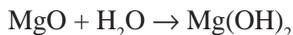
Амонію солі

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



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

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

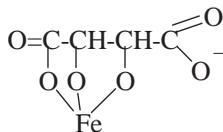


Паралельно за цих самих умов проводять реакцію з розчином еталону.

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

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

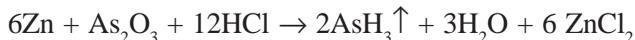
Метод Д. Застосовують для зразків, що містять домішку феруму. Спочатку додають розчин калію-натрію тартрату в середовищі розчину натрію гідроксиду розведеного для зв'язування солей феруму (III) в комплексну сполуку:



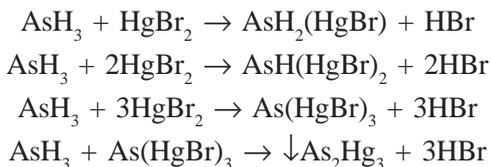
Після цього солі амонію визначають за реакцією з лужним розчином калію тетраїодмеркурату.

Арсен

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



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



Після промивання у воді та висушування на ртутно-бромідному папері залишається пляма від світло-жовтого ($\text{AsH}_2(\text{HgBr})$) до темно-коричневого (As_2Hg_3) кольору, інтенсивність якого залежить від концентрації домішки арсену.

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

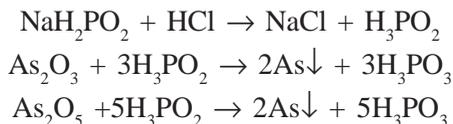
Визначення проводять у двох приладах: 1 – з випробовуваною субстанцією; 2 – з еталонним розчином. Реакція відбувається у присутності розчину олова (II) хлориду, гранульованого цинку, кислоти хлористоводневої розведеної та розчину калію йодиду.

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

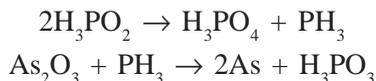
Температура водяної бані не повинна перевищувати 40 °С.

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

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

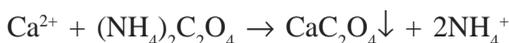


Процес відновлення арсену відбувається у дві стадії:



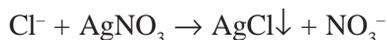
Після нагрівання на водяному нагрівнику забарвлення випробуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

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



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

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

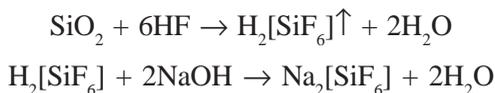


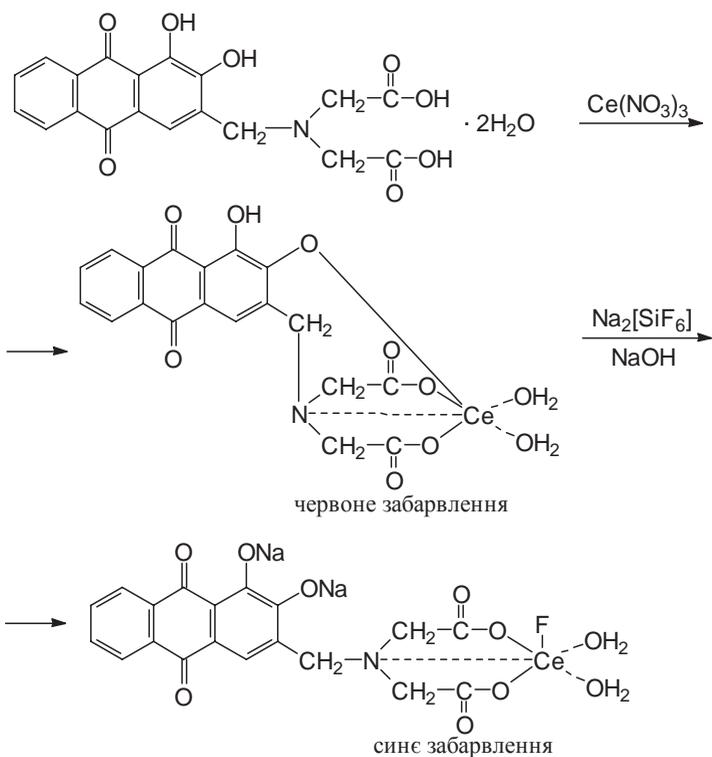
Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію в досліді з еталоном.

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

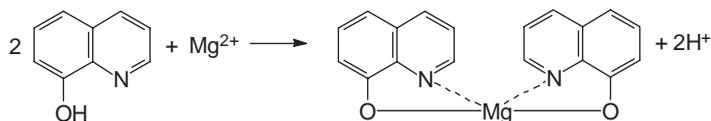
Паралельно проводять дослід з розчином еталону.

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

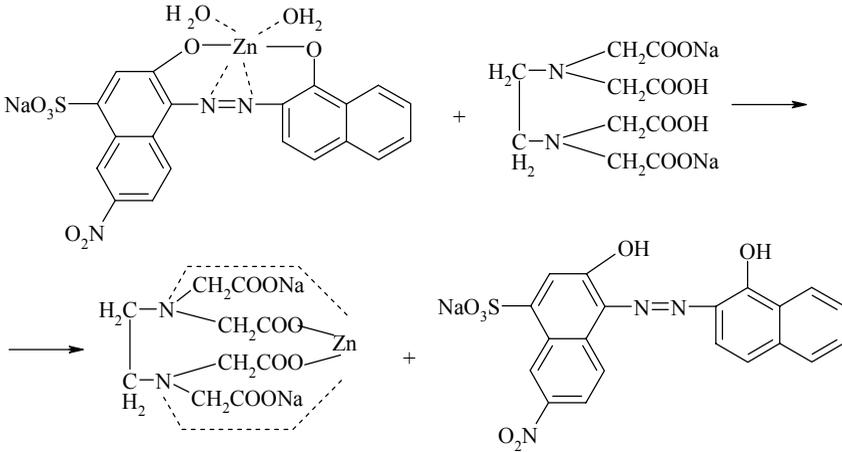




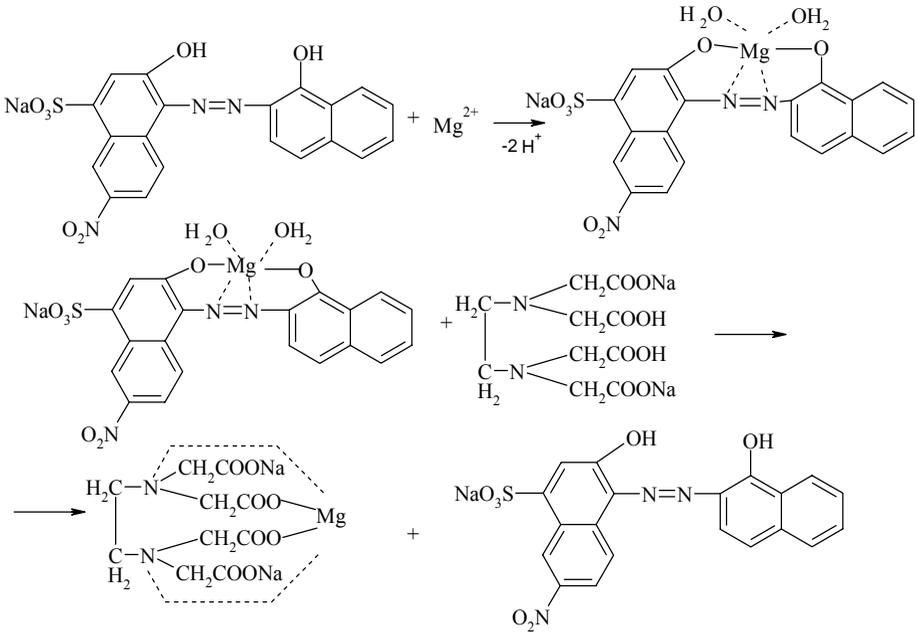
Магній. Визначення домішки магнію проводять у лужному середовищі взаємодією з розчином гідроксиналіну в хлороформі – жовте-зелене забарвлення випробовуваного розчину не повинно перевищувати забарвлення еталону:



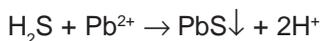
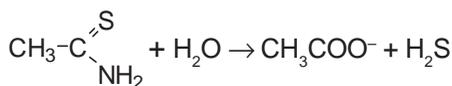
Магній і лужноземельні метали. До розчину солі цинку у присутності гідроксиламіну гідрохлориду та аміачного буферного розчину додають індикаторну суміш протравного чорного і 0,01 М розчин натрію едтату до переходу забарвлення розчину від фіолетового до синього:



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

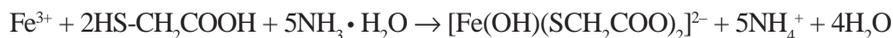


Важкі метали. Визначення домішки важких металів проводять за методами А,В,С,D,E,F взаємодією з тіоацетамідним реактивом за певною методикою в залежності від того, яку природу має досліджувана речовина:



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

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



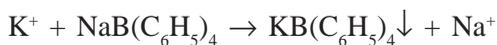
Рожеве забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталону.

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

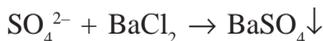


В результаті реакції утворюється фосфорномолібденова кислота, яка відновлюється іонами Sn^{2+} до молібденової сині.

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

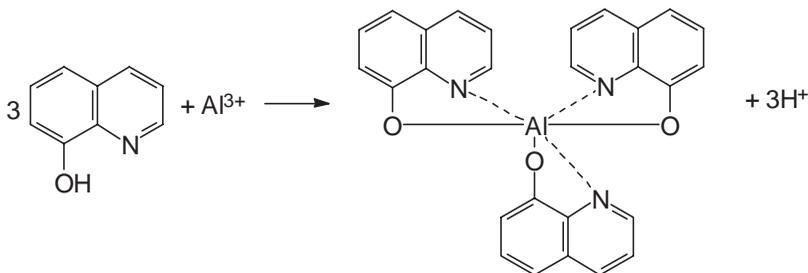


Сульфати визначають за реакцією з розчином барію хлориду у присутності кислоти оцтової та еталонного розчину сульфату спиртового:



Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталону.

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



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



Опалесценція випробуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталону.

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

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

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

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

3. Матеріали та контейнери

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

4. Реактиви

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

5. Загальні тексти

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

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

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

До Державної Фармакопеї України вперше введено статтю “Субстанції^N”.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Деякі монографії містять відомості про спосіб виробництва.

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

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

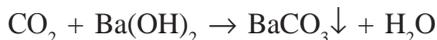
У фармакопею включено також статті “Гранули”, “Капсули”, “Таблетки”, “Лікарські засоби для парентерального застосування”, “Очні лікарські засоби”, “Настойки”, “М’які лікарські засоби для місцевого застосування” та ін., які містять загальні вимоги до таких лікарських форм.

Якісний елементний аналіз речовин органічної природи

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

Визначення карбону та гідрогену

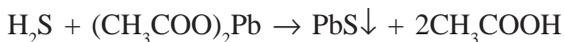
Досліджувану речовину змішують з прожареним купрум (II) оксидом у пробірці з відвідною трубкою, яку опускають у розчин барію гідроксиду і нагрівають пробірку з сумішшю в полум’ї пальника. Карбон утворює карбон (IV) оксид, який викликає помутніння розчину:



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



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



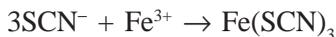
Визначення кисню

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

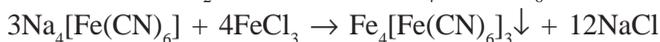
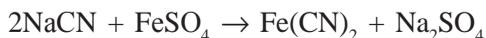
Визначення нітрогену

Нітроген можна визначити:

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



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



Реакція дуже чутлива.

Визначення сульфуру

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



Визначення галогенів

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

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

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

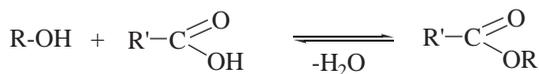
Якщо реакція з аргентуму нітратом дає негативний результат, речовину попередньо мінералізують. Далі галогеніди ідентифікують звичайними аналітичними реакціями.

Визначення функціональних груп

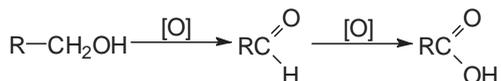
Функціональні групи – реакційноздатні атоми або групи атомів, які зумовлюють властивості речовин.

Спиртовий гідроксил

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



2. Реакція окиснення:



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

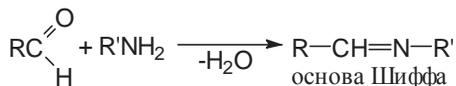
Фенольний гідроксил

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

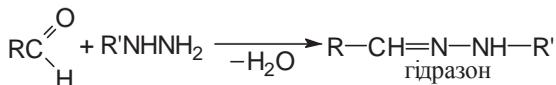
2. Реакція естерифікації. Продукти реакції визначають за фізичними константами.

3. Реакції заміщення в бензольному кільці:

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

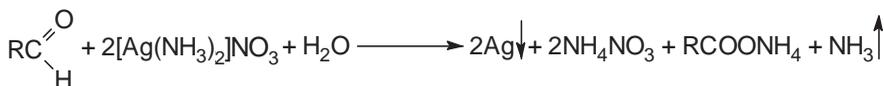


б) з гідразинами утворюються гідразони, які ідентифікують за температурою плавлення або забарвленням:



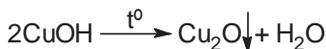
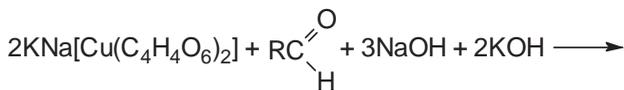
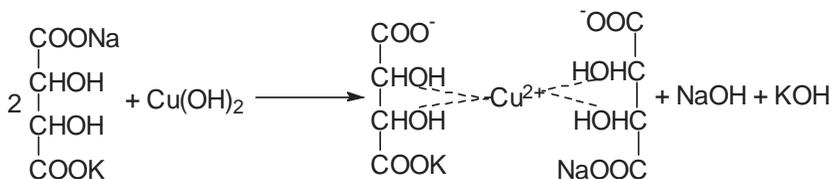
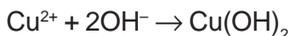
2. Реакції окиснення:

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



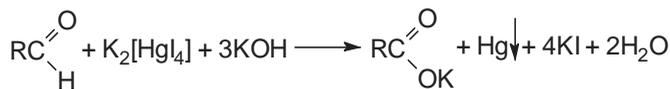
Утворюється сірий осад або дзеркальний наліт металевого срібла на стінках пробірки. Реакцію дають усі альдегіди;

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



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

г) з реактивом Несслера утворюється темний осад:



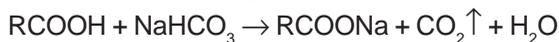
Реакція дуже чутлива і часто використовується для виявлення домішки альдегідів.

Карбоксильна група

1. Реакції з солями важких металів (CuSO_4 , CoCl_2 , FeCl_3 та ін.) – утворюються забарвлені солі.

2. Реакції естерифікації (див. спиртовий гідроксил).

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



Естерна група

1. Гідроліз у лужному або кислому середовищі:

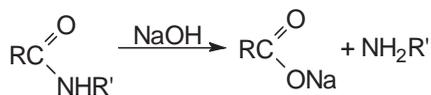


Продукти реакції визначають хімічними методами або за запахом чи фізичними константами.

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

Амідна група

1. За продуктами гідролізу (зазвичай лужного):



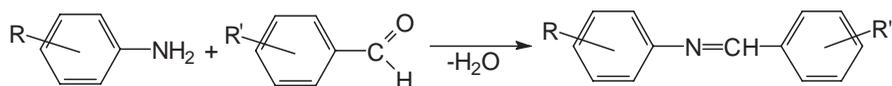
Аміни, які виділяються, виявляють за запахом або відповідними хімічними реакціями.

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

Первинна ароматична аміногрупа

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

2. Утворення основ Шиффа:



Різновидом цієї реакції є “лігнінова проба”.

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

Детальніше ці та інші реакції будуть розглянуті на конкретних прикладах.

Частина

II

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

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

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

Лікарські засоби – похідні сполук галогенів з гідрогеном

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

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

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

**Кислота хлоридна
HCl**

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

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

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

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

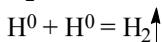
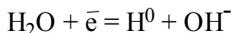
Добування. Промисловий спосіб: прямий синтез з водню та хлору, які утворюються при електролізі розчину натрію хлориду:



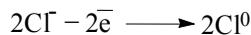
Під дією електричного струму на катоді та аноді відбуваються такі процеси:



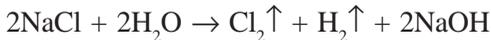
Катод



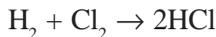
Анод



Сумарно процес електролізу можна подати рівнянням:



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

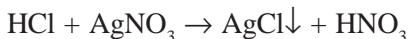


Отриманий хлороводень (HCl) пропускають крізь поглинальні башти з водою, в результаті чого утворюється кислота хлористоводнева з концентрацією 35–39 % (димляча).

Ідентифікація:

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

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлорид-іони:

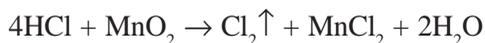


Білий осад аргентуму хлориду розчиняється в розчині амоніаку:



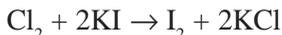
3. Субстанція повинна витримувати вимоги, зазначені в розділі “Кількісне визначення”.

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



Випробування на чистоту.

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



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

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

Кількісне визначення:

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

2. Кількісний вміст хлороводню можна визначити також за густиною.

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

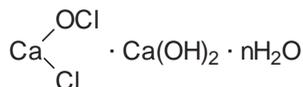
Застосування. Кислоту хлористоводневу розведена використовується внутрішньо в краплях або у вигляді мікстури (частіше з пепсином) при недостатній кислотності шлункового соку.

Лікарські засоби солей гіпохлоритної та хлористоводневої кислот

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

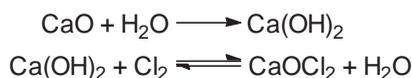
Дотепер своє значення зберегло хлорне вапно.

Хлорне (білильне) вапно (*Calcaria chlorata*)



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

Отримання:

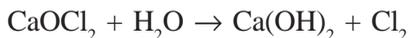


Хлорне вапно завжди містить у своєму складі кальцію гідроксид.

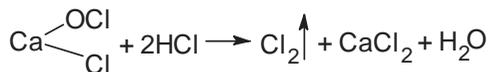
Властивості. Білий або ледь сіруватий порошок із запахом хлору, частково розчинний у воді.

Ідентифікація:

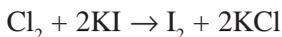
1. Розчин лікарської речовини 1:10 наносять на червоний лакмусовий папірець, з'являється синє забарвлення ($\text{pH} > 7$), яке незабаром зникає внаслідок руйнування індикатора хлором:



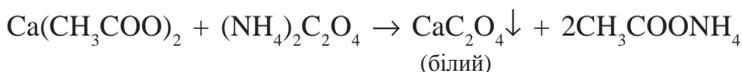
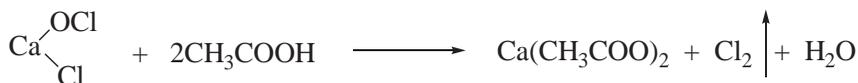
2. При взаємодії хлорного вапна з кислотою хлористоводневою виділяється вільний хлор (хлорне розкладання):



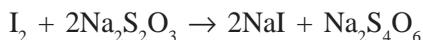
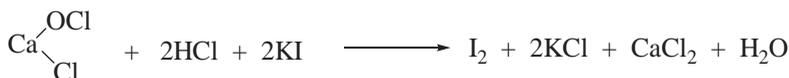
При додаванні розчину калію йодиду з'являється жовте забарвлення:



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



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



Активного хлору має бути не менше 32 %.

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

Застосування. Дезінфікуючий засіб.

Галогеніди лужних металів

Галогеніди натрію і калію є типовими представниками солей неорганічних кислот.

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

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

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

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

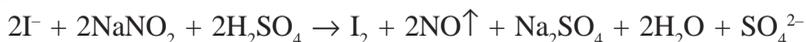
Ідентифікація:

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

Випробування на чистоту.

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

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

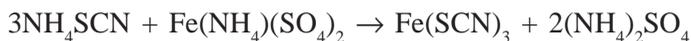
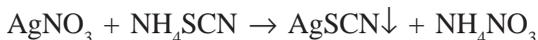
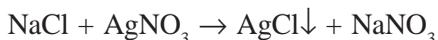


Барій визначають за реакцією з розчином кислоти сульфатної розведеної. Опалесценція одержаного розчину не повинна перевищувати опалесценцію суміші розчину S і води дистильованої.

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

Кількісне визначення:

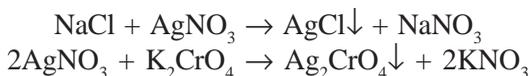
1. Аргентометрія за методом Фольгарда, зворотне титрування в присутності дибутилфталату, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, перерахунок проводять на суху речовину; $s = 1$ (ДФУ):



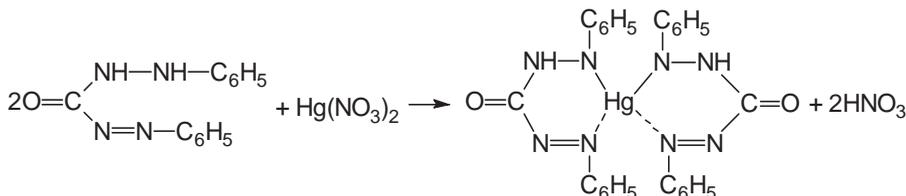
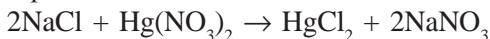
2. Натрію хлорид можна визначати прямою аргентометрією з потенціометричним визначенням точки еквівалентності, перерахунок проводять на суху речовину; $s = 1$ (ДФУ).

* Міжнародна назва

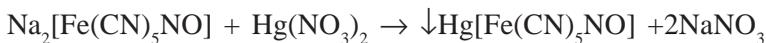
3. Аргентометрія за методом Мора, пряме титрування, індикатор – калію хромат; $s = 1$:



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



Точку еквівалентності також можна встановлювати за допомогою натрію нітропрусиду:



Зберігання. У закупореній тарі.

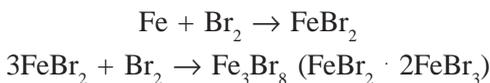
Застосування. Основна функція натрію хлориду – забезпечення постійного осмотичного тиску крові.

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

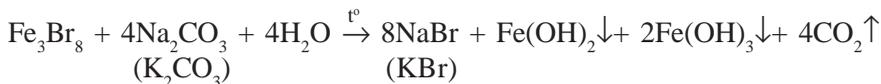
Натрію бромід (Natrii bromidum*) NaBr (ДФУ)

Калію бромід (Kalii bromidum*) KBr (ДФУ)

Отримання.



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



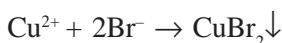
Властивості.

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

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

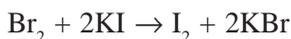
Ідентифікація:

1. Субстанції дають характерні реакції на іони **натрію**, **калію** та **броміди**.
2. Нефармакопейна реакція на бромід-іон: кристалічна субстанція з розчином купруму (II) сульфату у присутності концентрованої H_2SO_4 ; утворюється чорний осад, який руйнується при додаванні води:



Випробування на чистоту:

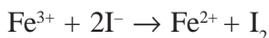
Бромати. При додаванні до водного розчину субстанції калію йодиду, кислоти сульфатної та крохмалю не повинне з'являтися синє забарвлення:



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



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



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

Вміст натрію броміду обчислюють за формулою:

$$a - 2,902b$$

де:

a – вміст NaBr і Cl⁻, одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на NaBr;

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

Вміст калію броміду обчислюють за формулою:

$$a - 3,357b$$

де:

a – вміст KBr і Cl⁻, одержаний у випробуванні, у відсотках, у перерахунку на KBr;

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

Зберігання. У добре закупореній тарі.

Застосування. Заспокійливі засоби.

Натрію йодид (Natrii iodidum) NaI (ДФУ)

Калію йодид (Kalii iodidum) KI (ДФУ)

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

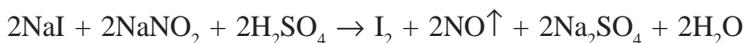
Властивості. Білі кристалічні порошки без запаху. Натрію йодид – гігроскопічний. На повітрі сиріють і розкладаються з виділенням йоду. Розчинні у воді, спирті та гліцерині.

Ідентифікація:

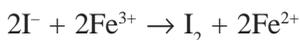
1. Субстанції дають характерні реакції на іони натрію, калію та йодиди.

2. Нефармакопейні реакції:

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



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

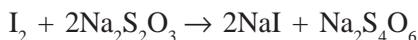


Випробування на чистоту:

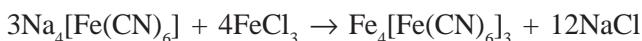
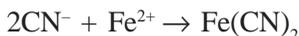
Йодати. При додаванні до водного розчину субстанції кислоти сульфатної та крохмалю не повинне з'являтися синє забарвлення:



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



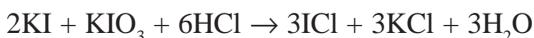
Ціаніди визначають за реакцією утворення берлінської блакиті:



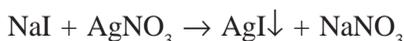
Нітрати. Після відновлення сумішшю цинку і заліза у лужному середовищі утворюється амоніак, який не повинен забарвлювати вологий червоний лакмусовий папір у синій колір.

Кількісне визначення:

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

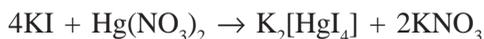


2. Аргентометрія за методом Фаянса, пряме титрування, індикатор – натрію еозинат; $s = 1$:

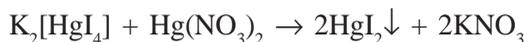


У момент еквівалентності осад забарвлюється в рожевий колір внаслідок адсорбції індикатора на поверхні осаду.

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



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



Зберігання. У захищеному від світла місці.

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

Лікарські засоби йоду

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

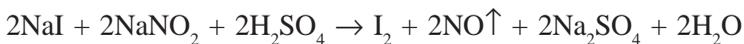
Йод (Iodum) I₂ (ДФУ)

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

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

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

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



3. Йод адсорбують активованим вугіллям.

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



5. Окиснення йодидів до вільного йоду активним хлором:



6. Очищення йоду сублімацією.

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

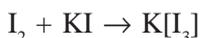
дидів, розчинний у 96 % спирті, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гліцерині. Розчини у хлороформі мають фіолетовий колір.

Ідентифікація:

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

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

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



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

Розрахунок титру проводять на атомарну масу йоду.

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

Застосування. Антисептичний засіб.

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

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

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

Ідентифікація:

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

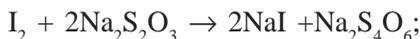
2. До лікарського засобу додають хлороформ (екстрагують йод) до знебарвлення водного шару, який ділять на дві частини:

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

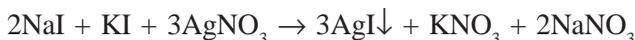
3. Реакція утворення йодоформу – жовтий осад з характерним запахом:



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



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



Вміст калію йодиду розраховують за формулою:

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

Вміст йодиду калію має становити 2 %.

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

Застосування. Антисептичний засіб.

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

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

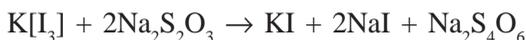
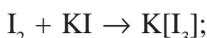
Ідентифікація: При додаванні до лікарської речовини розчину крохмалю утворюється синьо-блакитне забарвлення.

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



Домішку визначають алкаліметричним титруванням.

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



Йоду має бути 9,5–10,5 %.

Зберігання. Термін зберігання – 1 місяць.

Застосування. Антисептичний засіб.

Йодинол (Iodinolum)

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

Досліджують йодинол аналогічно 5 % спиртовому розчину йоду.

Застосування. Антисептичний засіб.

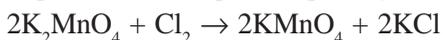
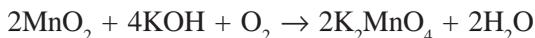
Лікарські засоби, які містять манган

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

Калію перманганат (Kalii permanganas) (ДФУ)



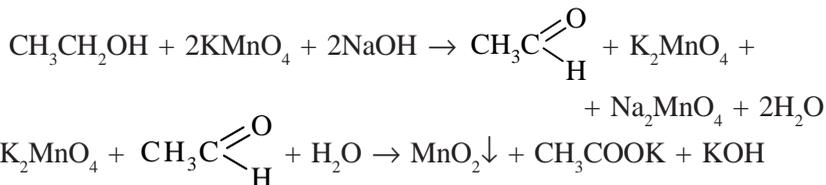
Отримання.



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

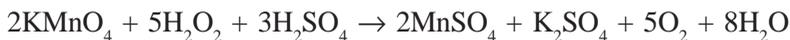
Ідентифікація:

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

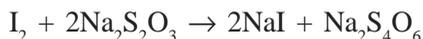


2. Суміш, отриману в першому випробуванні, фільтрують. Одержаний фільтрат дає реакцію (b) на **калій**.

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



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



Зберігання. В закупореній тарі.

Застосування. Антисептичний засіб.

Лікарські засоби гідрогену пероксиду і його похідних

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

Водню пероксиду розчин (3 %) (ДФУ)

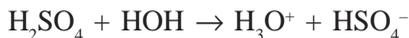
(Hydrogenii peroxidum 3 per centum)

Водню пероксиду розчин (30 %)

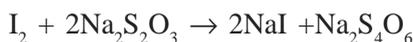
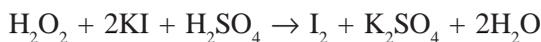
(Hydrogenii peroxidum 30 per centum)



Отримання. Електроліз розчинів кислоти сульфатної:



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



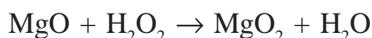
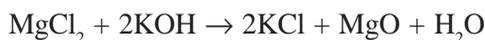
Вміст гідрогену пероксиду – 35 %.

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

Застосування. Антисептичний засіб.

Магнію пероксид (Magnesii peroxudum) (MgO₂ + MgO)

Отримання.



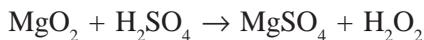
Властивості. Білий порошок без запаху, практично нерозчинний у воді, розчинний у мінеральних кислотах та киплячій оцтовій кислоті з утворенням гідрогену пероксиду.

Ідентифікація:

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

2. Реакція утворення надхромових кислот.

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



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

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Магнію пероксид застосовують перорально при захворюваннях шлунка й кишечнику.

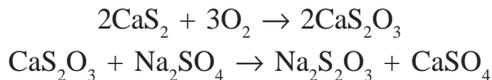
Лікарські засоби, які містять сульфур

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

Натрію тіосульфат (Natrii thiosulfas) (ДФУ)



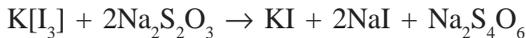
Отримання. Окисненням полісульфідів:



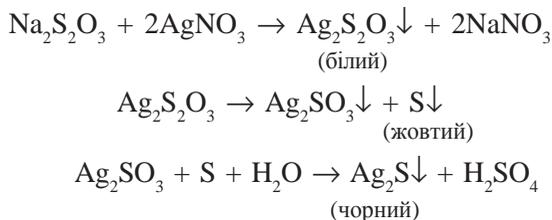
Властивості. Кристали безбарвні, прозорі. В сухому повітрі вивітрюється, у вологому – злегка розпливається. Дуже легко розчиняється у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

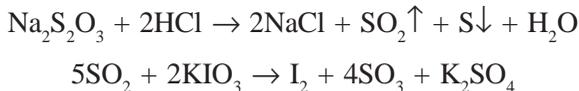
1. Субстанція знебарвлює розчин калію йодиду йодований:



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



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



4. Субстанція дає характерні реакції на катіон натрію.

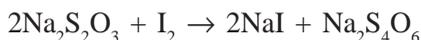
Випробування на чистоту

Сульфіди визначають з натрію нітропрусидом:



Не повинне з'являтися фіолетове забарвлення.

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



Зберігання. У закупореній тарі.

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

Натрію сульфат декагідрат (Natrii sulfas decahydricus) (ДФУ)



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

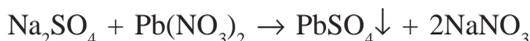


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні прозорі кристали. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

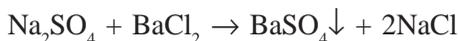
Ідентифікація: Субстанція дає характерні реакції на сульфати та натрій.

Кількісне визначення:

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



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



Розрахунок діючої речовини проводять за формулою:

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

де:

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

m_n – маса наважки натрію сульфату;

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

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Проносний засіб.

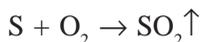
Сірка для зовнішнього застосування (Sulfur ad usum externum) (ДФУ)

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

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

Ідентифікація:

1. Горить синім полум'ям:



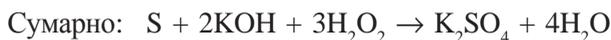
2. Розчин лікарської речовини в гарячому піридині в присутності натрію гідрокарбонату при кип'ятінні забарвлюється в блакитний або зелений колір.

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

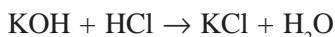
Лікарський засіб розчиняють у спиртовому титрованому розчині калію гідроксиду:



Спирт відганяють, до залишку додають воду і пергідроль:



Надлишок калію гідроксиду відтитрують кислотою:



Зберігання. У закупореній тарі в сухому місці.

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

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

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

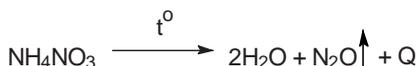
Лікарські речовини, які містять нітроген

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

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



Добування.



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

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

Ідентифікація:

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

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

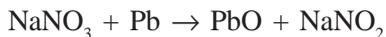
Випробування на чистоту. Відповідно до вимог АНД в лікарському засобі не допускається наявність домішок: карбону (II) та (IV) оксидів, арсину, фосфіну, гідрогенсульфіду, галогенів, відновників та окисників, основ та кислот.

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

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

Натрію нітрит (Natrii nitris)
NaNO₂

Добування.



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

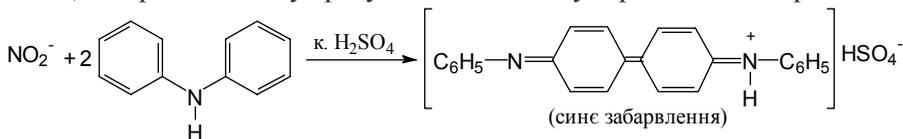
Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті.

Ідентифікація:

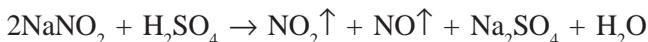
1. Субстанція дає характерні реакції на натрій.

2. Реакції на нітрит-іон:

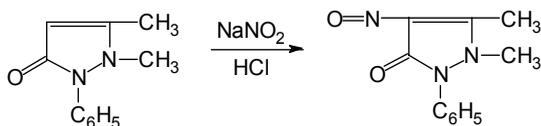
а) з дифеніламіном у присутності кислоти сульфатної концентрованої:



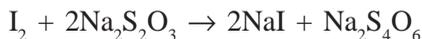
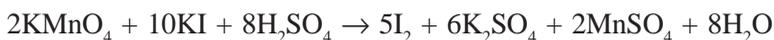
б) з кислотами утворюються жовто-бурі пари:



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



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



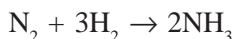
Паралельно проводять контрольний дослід.

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

Застосування. Спазмолітичний засіб, антидот при отруєнні ціанідами.

Амоніаку розчин концентрований (Ammoniae solutio concentrata) (ДФУ) NH_4OH

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



Отриманий амоніак розчиняють у воді.

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

Ідентифікація:

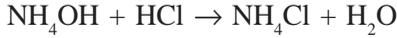
1. Відносна густина має бути від 0,892 до 0,910.
2. Субстанція має сильнолужну реакцію.
3. Субстанція дає характерну реакцію на солі амонію.



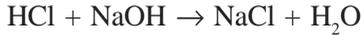
4. При піднесенні до лікарського засобу скляної палички, змоченої розчином кислоти хлористоводневої, утворюється білий дим:



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



Надлишок кислоти хлористоводневої відтитрують розчином натрію гідроксиду:



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

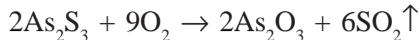
Застосування. 10 % розчин амоніаку застосовують як засіб швидкої допомоги для збудження дихання і виведення хворого зі стану непритомності.

Лікарські засоби, які містять арсен та бісмут

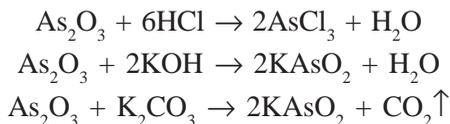
Фармацевтичними лікарськими засобами є арсену (III) оксид (миш'яковистий ангідрид As_2O_3), який називають “білим миш'яком”, та бісмуту нітрат основний.

Миш'яковистий ангідрид
Арсену (III) оксид
(Acidum arsenicosum anhydricum)
 As_2O_3

Отримання. Спалюванням сульфідних руд у струмені повітря:

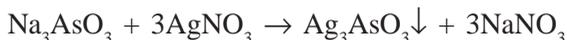


Властивості. Важкі білі скло- чи фарфороподібні шматки, часто шаруватої будови, з раковистим зламом, або важкий білий порошок. Дуже повільно розчиняється у воді (68–80 частинах), легкорозчинний в розчинах кислот, гідроксидів та карбонатів лужних металів, гліцерині:



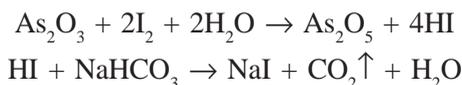
Ідентифікація:

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

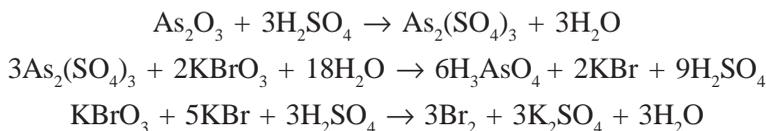


Кількісне визначення.

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



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

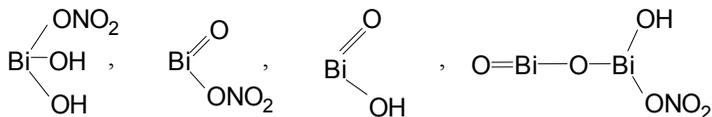


Зберігання. У закупореній тарі.

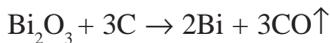
Застосування. Використовується зовнішньо в стоматології, дерматології та внутрішньо при некрофії, неврастенії.

Бісмуту нітрат основний (Bismuthi subnitras)

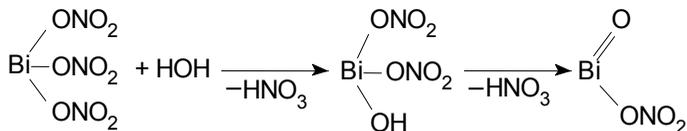
Хімічний склад бісмуту нітрату основного непостійний. Це суміш:



Отримання.

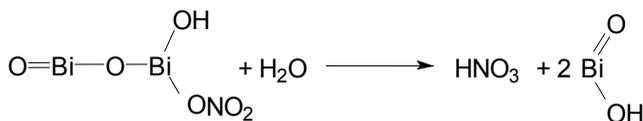


Водні розчини бісмуту нітрату гідролізуються у киплячій воді з утворенням нерозчинної солі бісмуту нітрату основного:



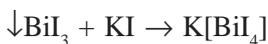
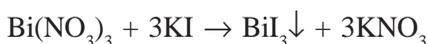
Властивості. Білий аморфний або дрібнокристалічний порошок; практично нерозчинний у воді, спирті, розчинний у розчинах кислот хлористоводневої та нітратної.

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

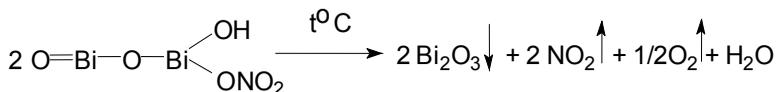


Ідентифікація:

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



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



ри відіграють головну роль в адсорбційних процесах. Загальна їх поверхня в 1 г активованого вугілля становить понад 1000 м².

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

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

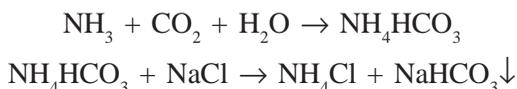
Зберігання. У закупореній тарі, в сухому місці.

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

Натрію гідрокарбонат (Natrii hydrogenocarbonas) (ДФУ)

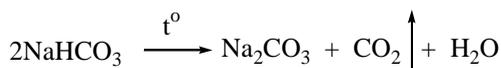


Добування. Методом Сольве (аміачним):



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

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



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

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



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Антацидний засіб при підвищеній кислотності шлункового соку.

Лікарські речовини, які містять бор

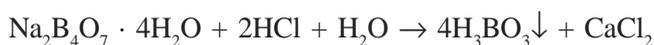
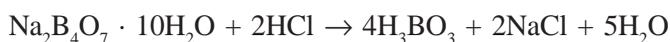
Бор – досить розповсюджений у природі елемент. Зараз відомо близько 90 мінералів, до складу яких він входить. Бор є одним із мікроелементів, необхідних для нормального функціонування живих організмів.

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

Кислота борна (*Acidum boricum*) (ДФУ)



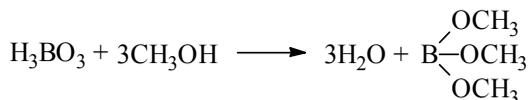
Добування. Кислоту борну одержують розкладанням бури або бокситу гарячим розчином кислоти хлористоводневої:



Властивості. Кристалічний порошок чи кристали білого кольору або безбарвні, блискучі, жирні на дотик пластинки. Розчинна у воді, 96 % спирті, легкокорозійна у киплячій воді і гліцерині (85 %). При тривалому нагріванні (до 100 °С) втрачає частину води, переходячи в метаборну кислоту HBO_2 , потім утворюється скловидна сплавлена маса, яка при подальшому нагріванні спучується і, втративши всю воду, утворює борний ангідрид B_2O_3 .

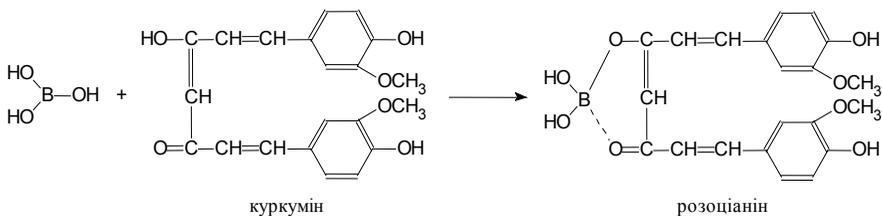
Ідентифікація:

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



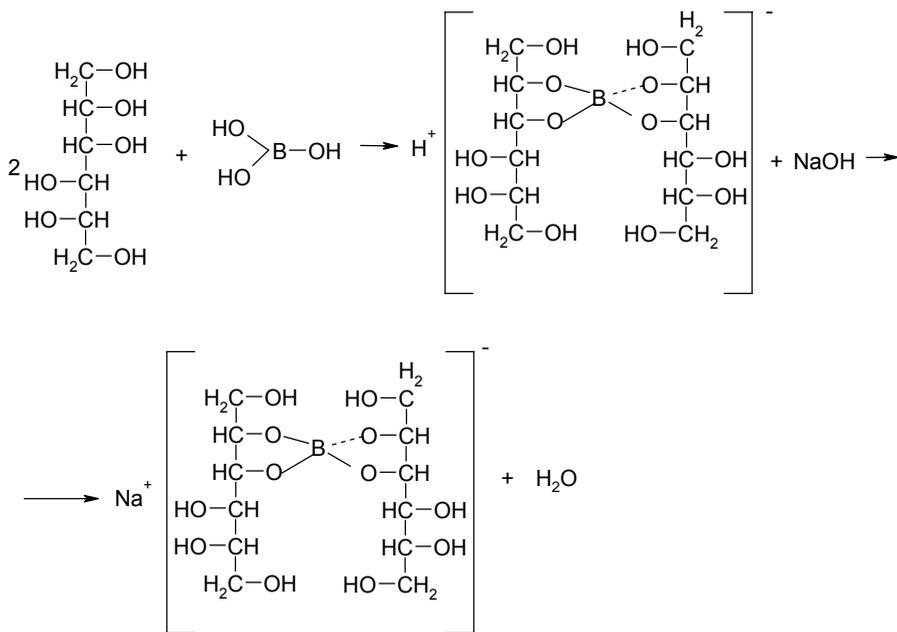
2. Водний розчин субстанції має кислу реакцію.

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



Після змочування розчином амоніаку забарвлення переходить у зеленувато-чорне.

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



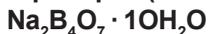
При титруванні розчином натрію гідроксиду водних розчинів кислоти борної без додавання багатоатомних спиртів утворюється натрію

метаборат (NaBO_2), який сильно гідролізується. Внаслідок цього середовище стає лужним раніше, ніж настає точка еквівалентності.

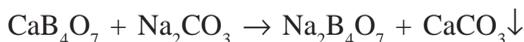
Зберігання. У закупореній тарі.

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

Натрію тетраборат (Borax) (ДФУ)



Добування. На розчин борокальциту діють гарячим розчином соди:



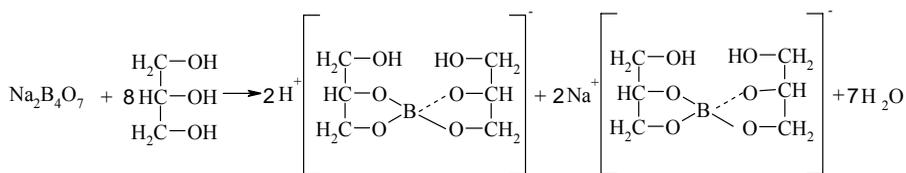
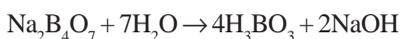
Кальцію карбонат відфільтровують і з холодного розчину викристалізують натрію тетраборат.

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

Ідентифікація:

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

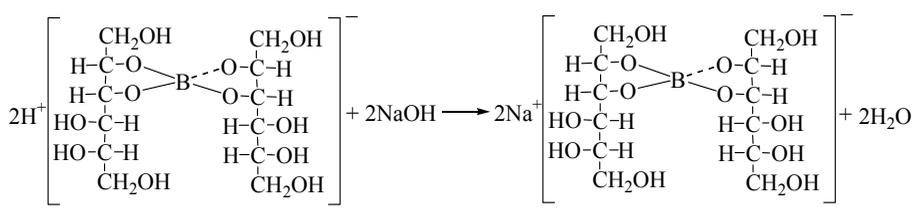
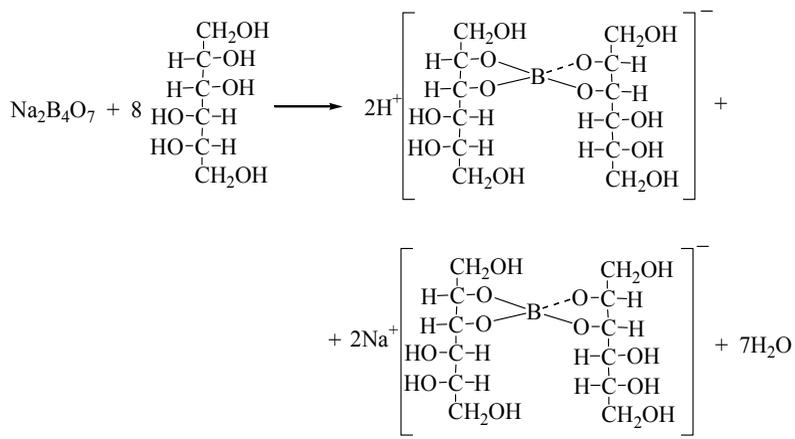
2. При додаванні до водного розчину субстанції розчину фенолфталеїну з'являється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні гліцерину:



3. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення:

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



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



Зберігання. У закупореній тарі.

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

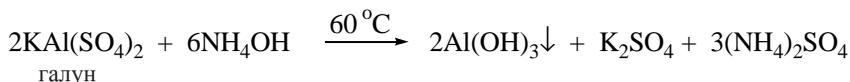
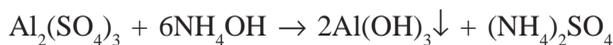
Лікарські засоби, які містять алюміній

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

У медичній практиці застосовується алюмінію гідроксид.

Алюмінію гідроксид (Aluminii hydroxydum)
Algeldratum*
Al(OH)₃

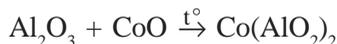
Одержання:



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

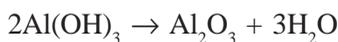
Ідентифікація:

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



Кількісне визначення:

1. Гравіметрія після прожарювання субстанції у перерахунку на Al_2O_3 :



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

Зберігання. У закупореній тарі.

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

Є однією зі складових частин препарату “Альмагель”.



Лікарські речовини – похідні елементів II групи Періодичної системи

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

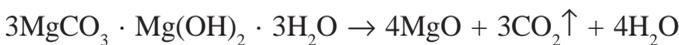
Лікарські речовини, які містять магній

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

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

Магнію оксид легкий (Magnesii oxydum leve) (ДФУ)
Магнію оксид важкий (Magnesii oxydum ponderosum) (ДФУ)
MgO

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



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

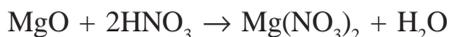
Насипний об'єм.

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

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

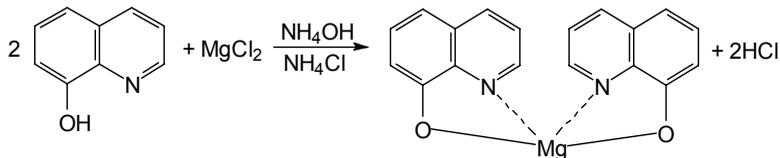
Ідентифікація:

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



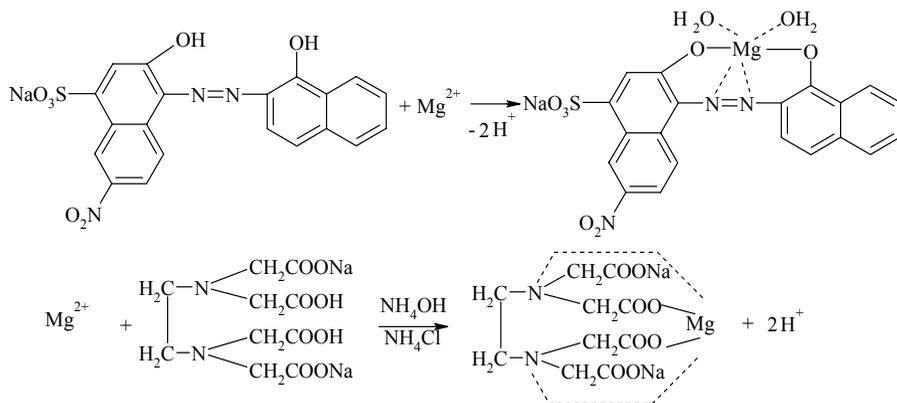
Одержаний розчин дає характерну реакцію на магній.

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

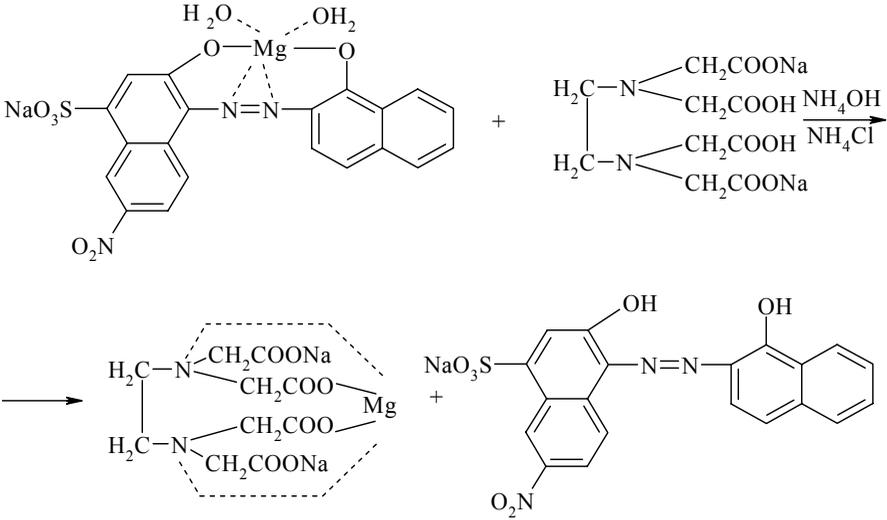


Кількісне визначення:

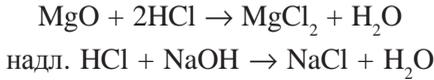
1. Комплексонометрія, пряме титрування у присутності амоніачного буферного розчину після розчинення у кислоті хлористоводневій, індикатор – протравний чорний; $s = 1$. Перерахунок проводять на прожарену речовину:



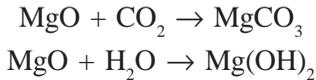
Титрують розчином натрію едетату до переходу фіолетового забарвлення в синє:



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



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



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

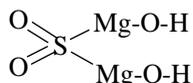
Магнію оксид є однією зі складових частин препарату “Альмагель” та антидоту при отруєнні арсеном.

Магнію сульфат гептагідрат
(Magnesii sulfas heptahydricus*) (ДФУ)
MgSO₄ · 7H₂O

Добування. Розчиненням магнезиту в гарячій кислоті сульфатній розведеної:



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



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

Ідентифікація: Субстанція дає реакції на сульфати та магній.

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

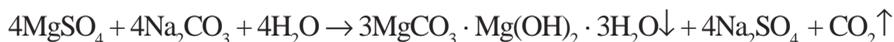
Зберігання. У добре закупореній тарі (щоб запобігти вивітрюванню).

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

При отруєнні магнію сульфатом як антидот використовують солі кальцію.

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

Добування:



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

Ідентифікація:

Насипний об'єм

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

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

Субстанції дають реакції на магній та карбонати.

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

Зберігання. У закупореній тарі.

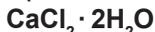
Застосування. В'яжучий та антацидний засіб.

Лікарські речовини, які містять кальцій

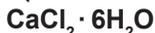
Сполуки кальцію входять до складу кісток та зубів; містяться в нервовій тканині, у м'язах, крові; впливають на зсідання крові.

У природі сполуки кальцію зустрічаються у вигляді карбонатів CaCO_3 (вапняк, крейда, мармур), сульфатів (гіпс – $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ангідрит – CaSO_4), фторидів (флюорит – CaF_2), фосфатів (апатит, фосфорит $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, апатити – $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$, $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$, $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaCl}_2$).

Кальцію хлорид дигідрат (Calcii chloridum dihydricum) (ДФУ)



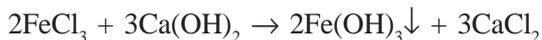
Кальцію хлорид гексагідрат (Calcii chloridum hexahydricum) (ДФУ)

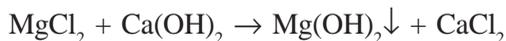


Добування. Розчиненням крейди в кислоті хлористоводневій з подальшим очищенням та концентруванням:

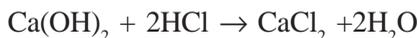


У природних мінералах містяться домішки іонів магнію та феруму, які при обробці кислотою хлористоводневою переходять у MgCl_2 та FeCl_2 . Отриманий розчин насичують хлором (FeCl_2 окиснюють до FeCl_3), а потім додають надлишок кальцію гідроксиду:





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

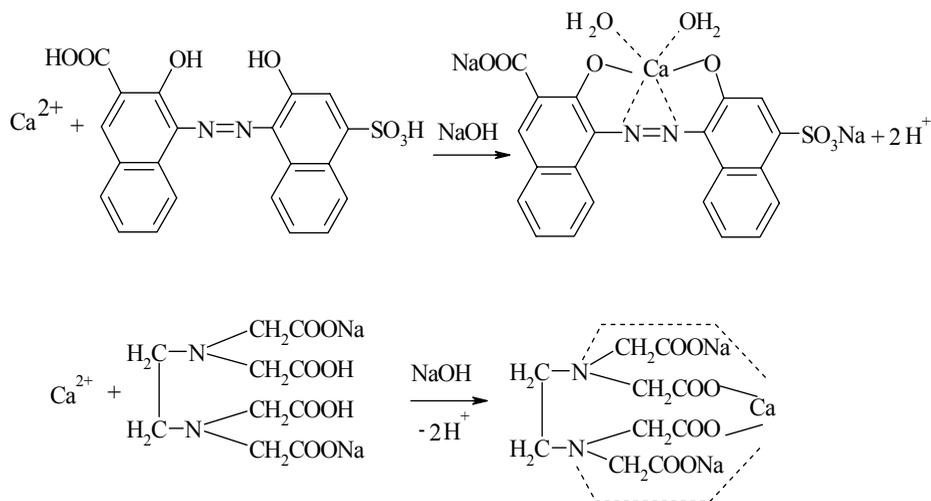


Властивості. Кальцію хлорид дигідрат – кристалічний порошок білого кольору. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

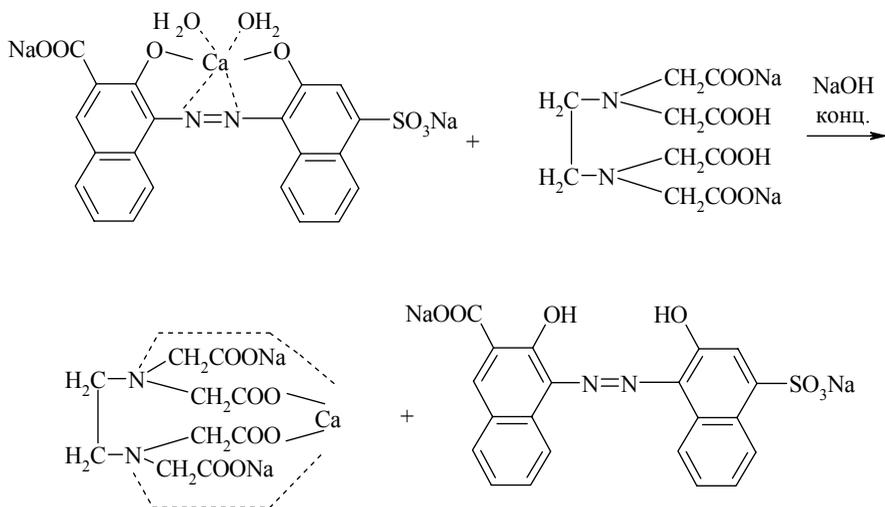
Кальцію хлорид гексагідрат – кристалічна маса білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті. Розплав замерзає при температурі близько 29 °С.

Ідентифікація: Субстанції дають реакції на кальцій та хлориди.

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



Титрують натрію едетатом до переходу фіолетового забарвлення в синє:



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

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

Лікарські речовини, які містять барій

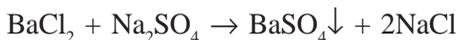
Із солей барію в медицині застосовують лише барію сульфат, не розчинний ні у воді, ні в кислотах, ні в лугах, тому не отруйний, на відміну від розчинних солей барію, що мають високу токсичність.

У природі барій зустрічається у вигляді мінералів: BaSO₄ – барит; BaCO₃ – вітерит.

Барію сульфат (Barii sulfas) (ДФУ)



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

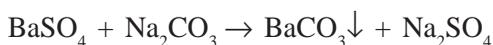


Щоб барію сульфат був високодисперсним, розчини повинні бути дуже розбавленими. При цьому необхідно додавати будь-який слизистий відвар, який відіграє роль захисного колоїду (наприклад, льняний слиз).

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

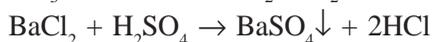
Ідентифікація:

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

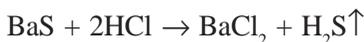


Одержаний розчин фільтрують. Фільтрат дає реакцію на сульфати.

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



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



Кількісне визначення. Не проводять.

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

Застосування. Рентгеноконтрастний засіб при рентгеноскопії шлунка та кишечника.

Лікарські речовини, які містять цинк

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

Цинк міститься в рослинних і тваринних організмах.

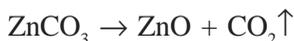
Застосування сполук цинку в медицині базується на тому, що цинк утворює з білками альбумінати. Розчинні альбумінати мають в'язучу і припікаючу дію, а нерозчинні, утворюючи плівку на поверхні рани, сприяють її загоюванню.

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

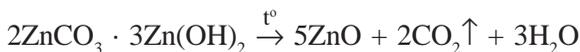
Цинку оксид (Zinci oxydum*) (ДФУ) ZnO

Добування:

1. Прожарюванням цинкового шпату:



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



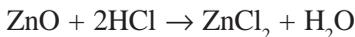
Властивості. М'який аморфний порошок білого або злегка жовтувато-білого кольору, вільний від піщаних часток. Практично нероз-

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

Ідентифікація:

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

2. Субстанцію розчиняють у кислоті хлористоводневій розведений:

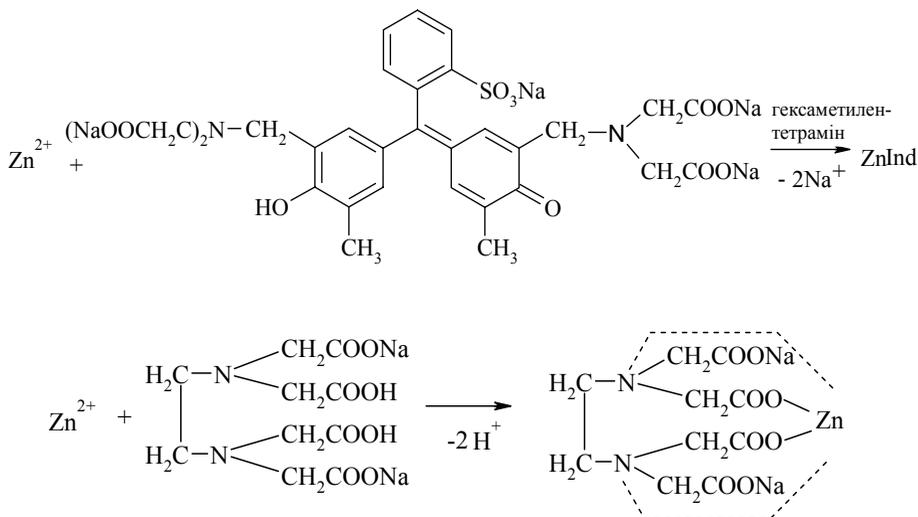


Одержаний розчин розбавляють водою і проводять реакції на **цинк**.

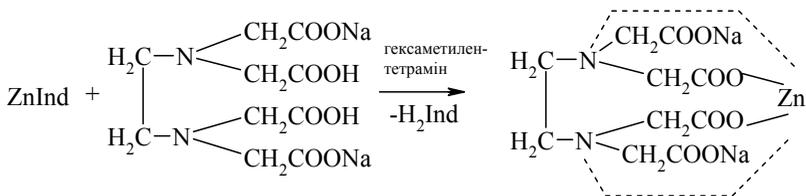
3. Нефармакопейна реакція – при прожарюванні цинку оксиду з кобальту (II) нітратом утворюється характерне зелене забарвлення (зелень Рінмана):



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



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



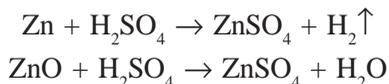
Зберігання. У закупореній тарі.

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

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

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

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



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

Ідентифікація: Субстанція дає реакції на цинк і сульфати.

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

Зберігання. У закупореній тарі.

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

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

Лікарські речовини, які містять ртуть

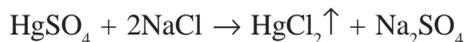
Рідкий метал ртуть та її сполуки відомі з глибокої давнини. Ще за 3000 років до нашої ери її застосовували в Китаї для лікування прокази.

Ртуть відносно мало розповсюджена у природі. Іноді ртуть зустрічається в самородному вигляді, вкраплена в гірські породи. Найбільш поширений у природі мінерал ртутію – кіновар HgS яскраво-червоного кольору.

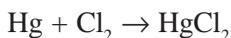
Ртуті хлорид (сулема) (Меркурію (II) хлорид) (Hydrargyri dichloridum) (ДФУ) HgCl_2

Добування:

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



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

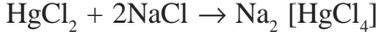


При добуванні сулеми цим способом як домішка утворюється ртуті монохлорид (Hg_2Cl_2). Для очищення отриманої сулеми від цієї домішки монохлориду її сублімують, а потім кристалізують зі спирту або води, в яких меркурію монохлорид нерозчинний.

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



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



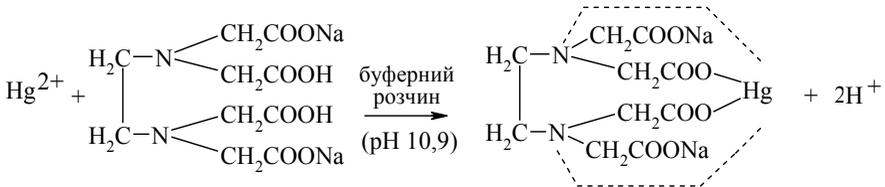
Ідентифікація: Субстанція дає реакції на меркурій і хлориди.

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

Кількісне визначення:

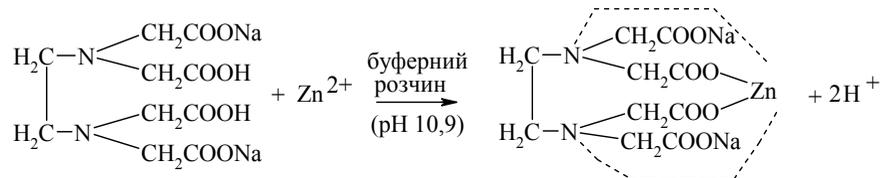
1. Комплексонометрія, титрування за замісником, індикатор – протравний чорний, $s = 1$. Перерахунок проводять на суху речовину (ДФУ):

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



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

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



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

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

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

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

Таблетки та розчини сулеми забарвлюють еозином.

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

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



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



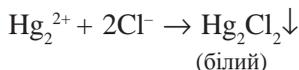
Меркурію (II) оксид залежно від способу добування може бути жовтого або червоного кольору. Колір залежить від ступеня дисперсності отриманого оксиду: дрібнодисперсний ртуті оксид жовтого кольору, крупнодисперсний – червоного. Червоний меркурію (II) оксид у медицині не застосовується.

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

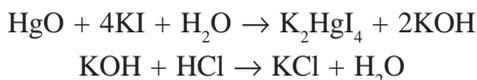
Ідентифікація: Після розчинення в кислоті хлористоводневій розведеної субстанція дає реакції на меркурій:



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



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



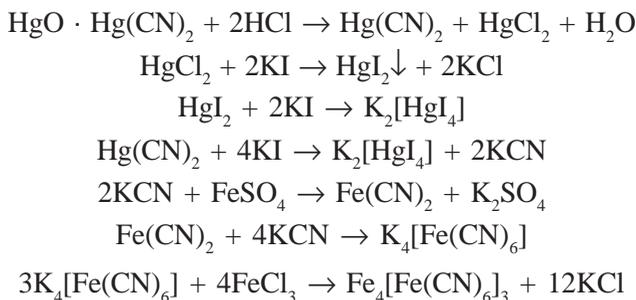
Зберігання. З пересторогою. У закупореній тарі з темного скла, оскільки на світлі може утворюватися ртуті (I) оксид, що спричиняє потемніння лікарської речовини.

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

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

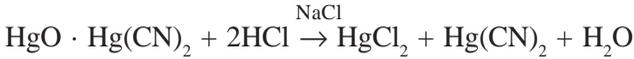
Властивості. Білий або ледь жовтуватий порошок. Важко розчиняється у воді. Водні розчини мають лужну реакцію.

Ідентифікація: До розчину речовини при нагріванні додають калію йодид, феруму (II) сульфат, потім феруму (III) хлорид. При підкисленні кислотою хлористоводневою з'являється червоний осад (HgI_2). При додаванні калію йодиду червоний осад зникає, а з'являється синій осад берлінської блакиті:



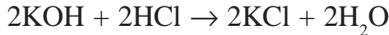
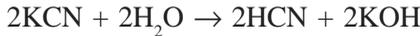
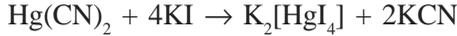


Кількісне визначення. Вміст ртуті (II) оксиду визначають методом ацидиметрії, пряме титрування, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/2$:



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

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



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

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Зовнішній антисептичний засіб.

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

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

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

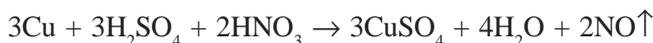
Лікарські засоби купруму й аргентуму

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

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

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

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



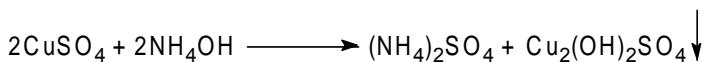
Розчин випарюють (видаляються H_2SO_4 , HNO_3 , NO), залишок розчиняють у воді – з нього викристалізується $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

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

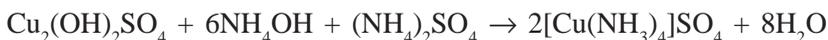


Ідентифікація:

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



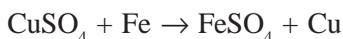
Осад розчиняється у надлишку реактиву з утворенням комплексної солі темно-синього кольору:



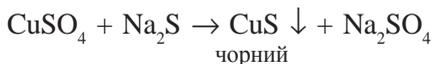
2. Субстанція дає реакцію на сульфати.

3. Нефармакопейні реакції:

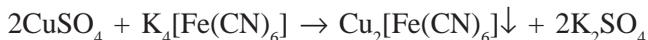
а) водний розчин (1:20) купрум (II) сульфату при зануренні заліза покриває його червоним нальотом металічної міді:



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

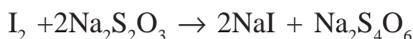
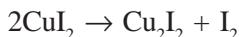
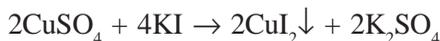


в) при дії на розчин купрум(II) сульфату калію фероціанідом утворюється червоно-коричневий осад, розчинний у розчині амоніаку:



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

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

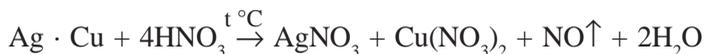


Зберігання. У закупореній тарі.

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

Срібла нітрат (Аргентуму нітрат) (Argenti nitras) (ДФУ) AgNO_3

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



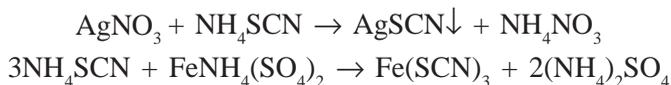
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або прозорі безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

Субстанція дає реакції на іони аргентуму і нітрати.

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

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



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

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

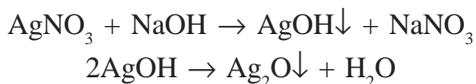
Застосування. Антисептичний, припікаючий засіб.

Колоїдні засоби срібла (коларгол, протаргол)

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

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

При дії на AgNO_3 натрію гідроксиду утворюється аргентуму оксид:



Очищений аргентуму оксид Ag_2O змішують з розчином натрію лізальбінату або натрію протальбінату. В результаті окисно-відновної реакції утворюється срібло, яке в колоїдному вигляді зв'язується з білком.

Коларгол містить не менше ніж 70 % срібла.

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

Коларгол (Collargolum)

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

Ідентифікація:

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

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

3. Бівретова реакція (див. гідроперит).

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

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

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

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

Протаргол (Protargolum)

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

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

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

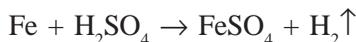
Лікарські засоби феруму

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

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

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

Добування. Надлишок відновленого заліза розчиняють у 25–30 %-ному розчині кислоти сульфатної при нагріванні до 80°C :

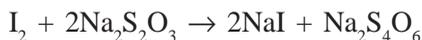
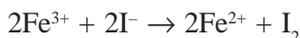


Одержаний розчин випарюють і сушать при 30°C , оскільки при 64°C лікарська речовина плавиться у власній кристалізаційній воді.

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

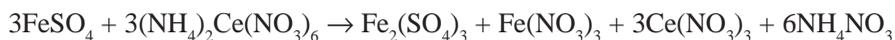
Ідентифікація: Субстанція дає реакції на ферум та сульфати.

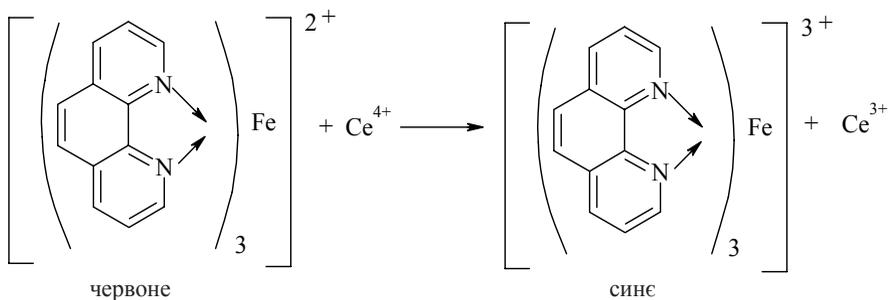
Випробування на чистоту. Ферум (III)-іони визначають кількісно методом йодометрії за замісником:



Кількісне визначення:

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





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



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

Застосування. При залізодефіцитних анеміях.

Лікарські речовини з радіоактивними ізотопами (радіофармацевтичні лікарські засоби)

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

Перевага їх використання полягає в простоті застосування та відносній нешкідливості.

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

тивних ізотопів, які мають β - і γ -випромінювання, як діагностичних і лікувальних засобів.

Особливості аналізу радіоактивних лікарських засобів

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

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

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

Вимірювання активності радіонуклідів проводять за β - або γ -випромінюванням, а також рентгенівським випромінюванням залежно від типу випромінювання даного нукліда.

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

Радіонуклідний аналіз включає три основних етапи:

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

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

Радіохімічну чистоту найчастіше досліджують методами хроматографії та електрофорезу.

Термін зберігання визначається такими чинниками:

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

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

Радіофармацевтичні лікарські засоби

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

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

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

Ідентифікація:

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

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

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

Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Питома активність вимірюють лічильником з детектором β -випромінювання.

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

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

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

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

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

Ідентифікація: Установлюють спектрофотометрично та за спектром γ -випромінювання.

Активність лікарського засобу зменшується з періодом напіврозпаду 8 днів.

Радіохімічний склад визначають хроматографічно (на папері).

Вимірювання питомої активності проводять за γ - або β -випромінюванням.

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

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

Застосування. Для дослідження функціональної діяльності нирок.

Частина

III

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

Класифікація лікарських речовин органічної природи

Органічні лікарські засоби поділяються на:

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

Аліциклічні – терпеноїди; похідні циклопропану, адамантану.

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

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

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

Аліфатичні та аліциклічні сполуки

Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів і спиртів аліфатичного ряду

Лікарські речовини з групи галогенопохідних насичених вуглеводнів аліфатичного ряду

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

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

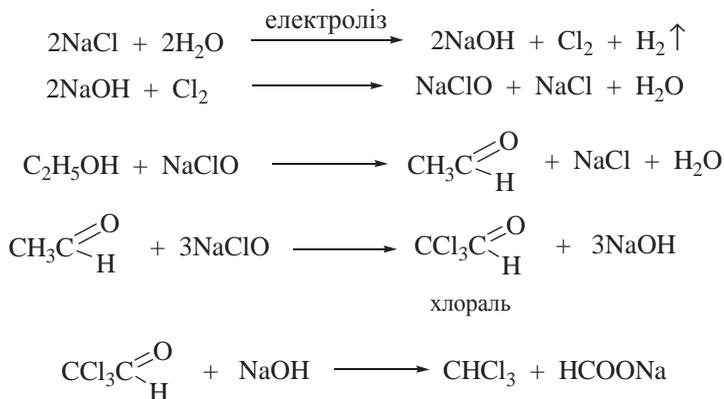
Окремими представниками галогенопохідних є хлороформ, йодоформ, етилхлорид (хлоретил) і фторотан.

Хлороформ (Chloroformium)

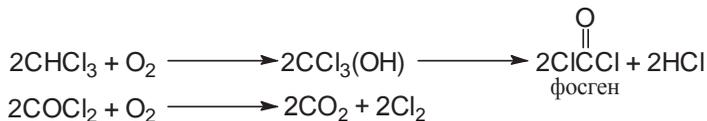


Трихлорметан

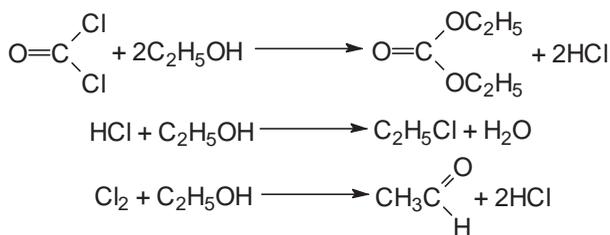
Добування. Електролізом натрію хлориду в присутності спирту або ацетону:



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

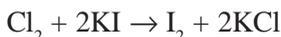


Для перетворення токсичних продуктів реакції окиснення в нетоксичні до хлороформу додають спирт етиловий (0,6–1 %):

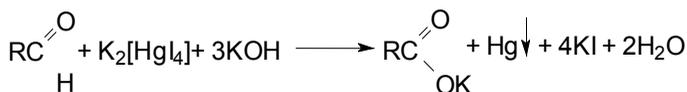


Ідентифікація: За фізичними константами – температурою кипіння та густиною.

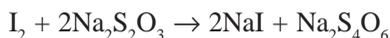
Випробування на чистоту. *Вільний хлор.* Водний екстракт не повинен забарвлюватися в синій колір від додавання розчинів калію йодиду та крохмалю:



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



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



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

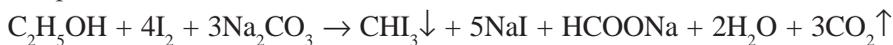
Застосування. Зовнішньо для розтирань при невралгіях, міозитах. Іноді призначають перорально при блювоті, гикавці, гастралгіях. Для лабораторних робіт і як консервант.

Йодоформ (Iodoformium)



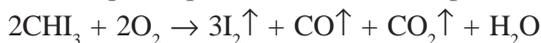
Трийодметан

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

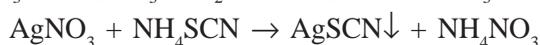
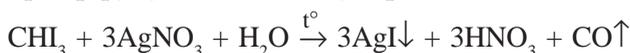


Властивості. Лимонно-жовтий порошок з різким специфічним запахом. Спочатку плавиться, потім розкладається з виділенням фіолетових парів йоду. Леткий уже при кімнатній температурі, переганяється з водяною парою. Розчини лікарського засобу швидко розкладаються під дією світла і повітря з виділенням йоду.

Ідентифікація: При нагріванні виділяються фіолетові пари йоду:



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



Паралельно проводять контрольний дослід.

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

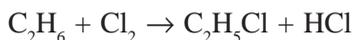
Застосування. Антисептичний засіб. Зовнішньо у вигляді присипок, мазей, паст для лікування ран, виразок та ін.

Етилхлорид (Aethylii chloridum)



Хлоретан

Добування: 1. Хлоруванням етану:

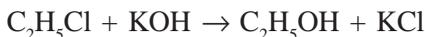


2. Гідрохлоруванням етилену:



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

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



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

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

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

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

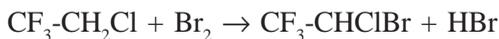
Фторотан (Phthorotanium)

Halothane*

CF₃-CHClBr

1,1,1-Трифтор-2-хлор-2-брометан

Добування. Бромованням 1,1,1-трифтор-2-хлоретану:



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

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

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

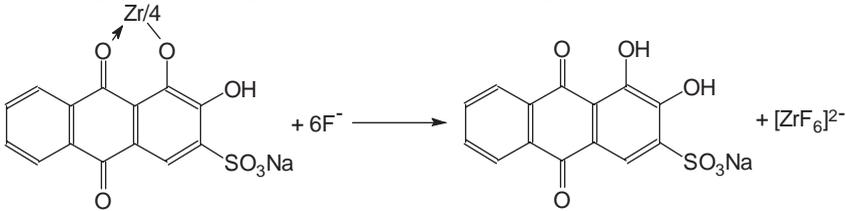
Ідентифікація:

1. За фізичними константами (густиною, температурою кипіння, показником заломлення).



Маючи велику густину (1,865–1,870), фторотан, на відміну від хлороформу і трихлоретилену, при додаванні кислоти сульфатної концентрованої знаходиться в нижньому шарі.

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



3. ІЧ-спектр порівнюють зі спектром стандартного зразка.

Вміст тимоли визначають колориметрично за реакцією з титану (IV) оксидом, порівнюючи зі стандартним розчином.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.

Після закінчення кожних 6 місяців зберігання лікарський засіб піддають повторній перевірці.

Застосування. Засіб для інгаляційного наркозу. Може використовуватися з киснем і ефіром. Не вибухонебезпечний.

Лікарські речовини з групи спиртів аліфатичного ряду

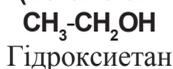
Спирти – це органічні сполуки, в молекулах яких один або декілька алкільних атомів гідрогену заміщені гідроксильними групами. Залежно від кількості гідроксильних груп спирти бувають одно-, дво-, триатомними і т.д. Залежно від характеру радикала, з яким пов'язана ОН-група, розрізняють первинні, вторинні і третинні спирти.

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

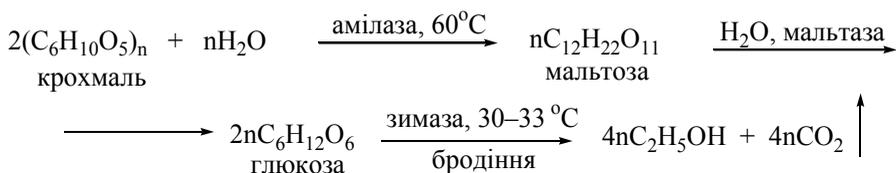
Основним у спектрі фармакологічної дії нижчих спиртів є вплив на центральну нервову систему. Високомолекулярні спирти (більше 16 атомів карбону) практично не виявляють впливу на організм.

Найпростішими представниками спиртів, які застосовують у медичній практиці, є спирт етиловий та гліцерин.

Етанол (96 %) (Ethanolum 96 per centum) (ДФУ)
Етанол безводний (Ethanolum anhydricum) (ДФУ)



Добування. Спиртове бродіння крохмалевмісної сировини:



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

Властивості. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Змішується з водою, метиленхлоридом, ефіром, хлороформом, ацетоном і гліцерином. Горить блідо-голубим бездимним полум'ям. Кипить при температурі близько 78 °С.

Ідентифікація: За допомогою фізичних констант (температури кипіння, відносної густини), методом ІЧ-спектроскопії та за результатами хімічних реакцій:

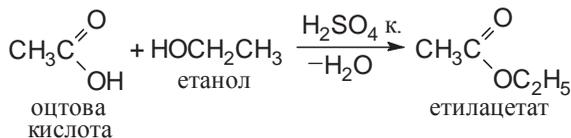
1. При окисненні етанолу калію перманганатом у присутності кислоти сульфатної розведеної утворюється ацетальдегід, який має характерний запах. Якщо пробірку з реакційною сумішшю накрити фільтрувальним папером, змоченим розчином натрію нітропрусиду і піперазину гідрату, на папері з'являється інтенсивне блакитне забарвлення (реакція на ацетальдегід).

2. Йодоформна проба:



Утворюється жовтий осад з характерним запахом.

3. Нефармакопейна реакція – утворення етилацетату (характерний запах):



Випробування на чистоту. Вміст летких домішок визначають методом газової хроматографії.

Кількісне визначення. ДФУ не передбачає кількісного визначення. При необхідності для кількісного визначення етанолу можуть бути використані методи:

1. Встановлення відносної густини і визначення концентрації спирту за допомогою алкоголетричних таблиць.

2. Хімічний метод – дихроматометрія (див. визначення спирту в хлороформі).

3. У фармацевтичних засобах АНД рекомендує визначати концентрацію етанолу за відносною густиною або температурними межами перегонки.

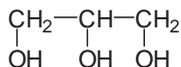
Зберігання. У захищеному від світла місці.

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

Застосовується у вигляді 96 %, 90 %, 70 % і 40 % водних розчинів.

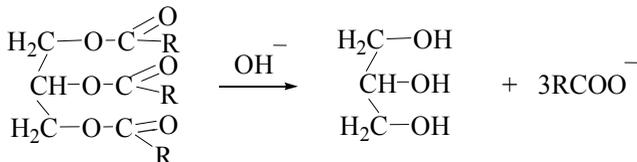
Гліцерин (Glycerolum) (ДФУ)

Гліцерин (85 %) (Glycerolum 85 per centum) (ДФУ)



Пропан-1,2,3-тріол

Добування. Омиленням жирів:



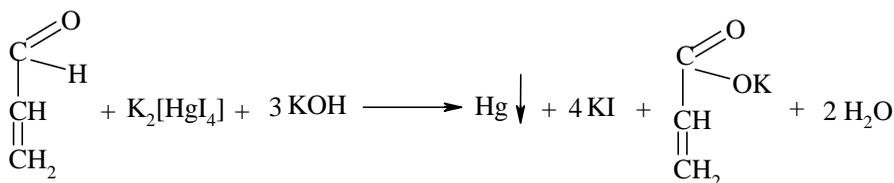
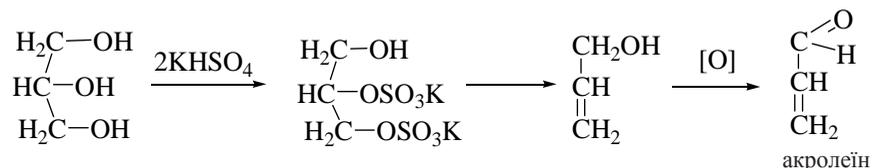
Властивості. Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічна. Змішується з

водою і 96 %-ним спиртом у будь-яких співвідношеннях. Малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, жирних і ефірних оліях.

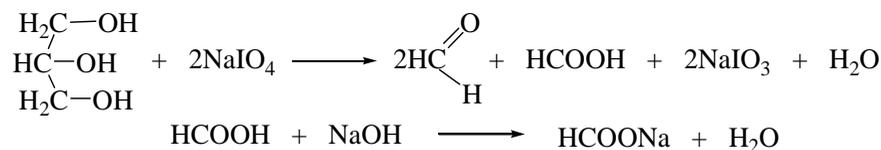
Ідентифікація: За допомогою фізико-хімічних методів (рефрактометрія, ІЧ-спектроскопія) та за результатами хімічних реакцій:

1. Субстанцію змішують з кислотою нітратною і нашаровують розчин калію дихромату; на межі двох шарів рідини утворюється блакитне кільце.

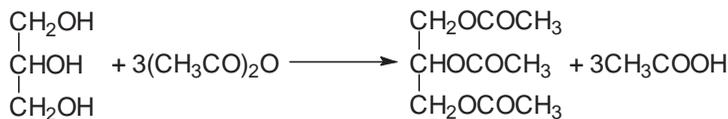
2. Утворення акролеїну (характерний неприємний запах), який визначають за почорнінням фільтрувального паперу, змоченого розчином калію тетраїодомеркурату лужним:



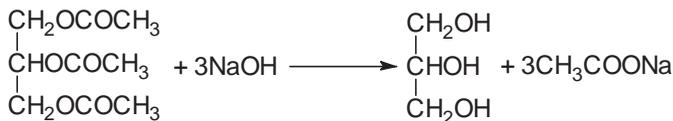
Кількісне визначення. Алкаліметрія після окиснення субстанції натрію періодатом, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$ (ДФУ):



2. Зворотна алкаліметрія після ацетилювання:

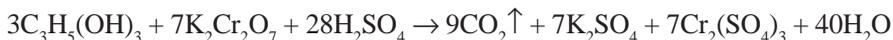


Надлишок оцтового ангідриду гідролізують, оцтову кислоту нейтралізують натрію гідроксидом за фенолфталеїном, після чого кип'ятять з певною кількістю титрованого розчину натрію гідроксиду:

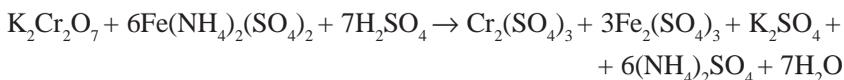


Надлишок натрію гідроксиду, який не прореагував, відтитровують кислотою хлористоводневою до знебарвлення фенолфталеїну, $s = 1/3$.

3. Дихроматометрія, зворотне титрування, індикатор – фенолантрапілова кислота, $s = 3/7$:



Надлишок калію дихромату відтитровують розчином феруму (II) амонію сульфату (сіллю Мора):



Зберігання. У щільно закупореній тарі.

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

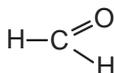
Лікарські речовини – похідні альдегідів і карбонових кислот аліфатичного ряду

Лікарські речовини – похідні альдегідів аліфатичного ряду

Альдегіди – це клас сполук, які містять альдегідну групу. Мають високу реакційну здатність. Для них характерні реакції окиснення, відновлення, приєднання, заміщення полімеризації.

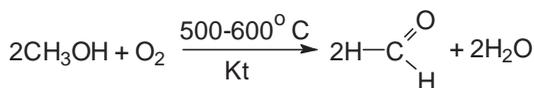
До лікарських засобів цієї групи належать формальдегіду розчин, гексаметилентетрамін, хлоралгідрат.

Формальдегіду розчин (35 %) Formaldehydi solutio (35 per centum) (ДФУ)

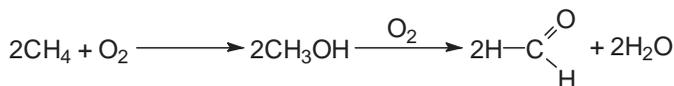


Добування:

1. Окисненням метанолу:



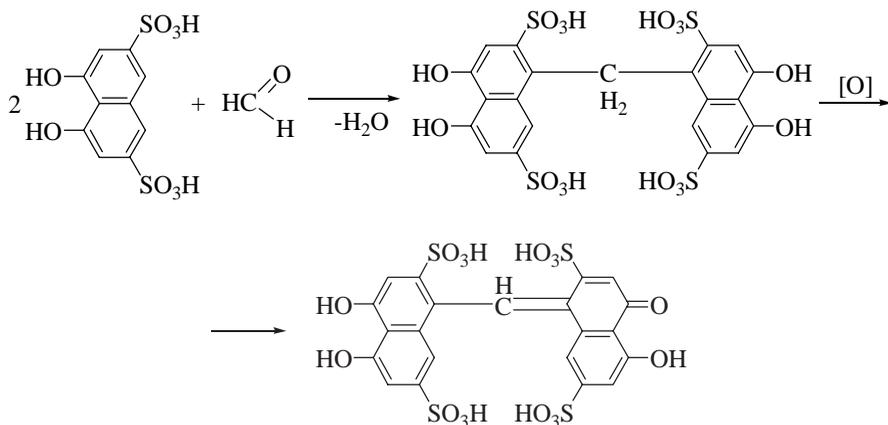
2. Окисненням метану за методом Медведєва:



Властивості. Прозора безбарвна рідина. Змішується з водою і 96 % спиртом. При зберіганні може каламутніти, за рахунок полімеризації з утворенням параформу. Для запобігання полімеризації додають стабілізатор – метиловий спирт (до 15 %).

Ідентифікація:

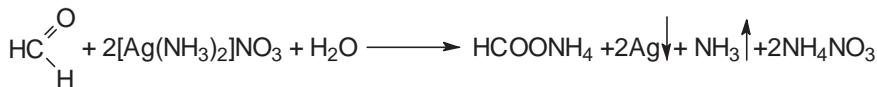
1. При взаємодії із натрієвою сіллю кислоти хромотропової у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється фіолетово-синє або фіолетово-червоне забарвлення:



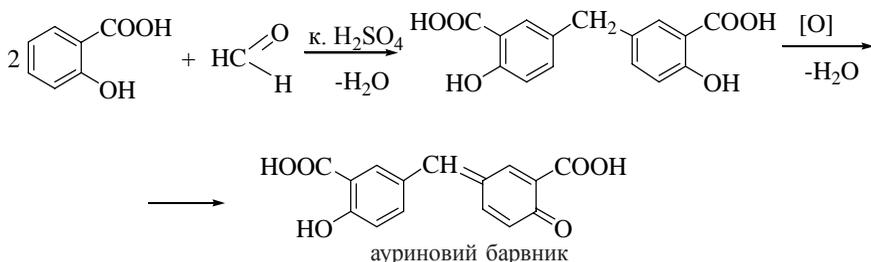
ауриновий барвник фіолетово-червоного кольору

2. З фенілгідразину гідрохлоридом і розчином калію феріціаніду утворюється інтенсивно-червоне забарвлення.

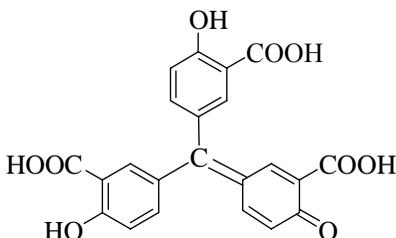
3. Реакція “срібного дзеркала”:



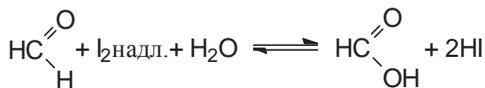
4. Нефармакопейна реакція – реакція з саліциловою кислотою у присутності кислоти сульфатної концентрованої – з’являється червоне забарвлення:



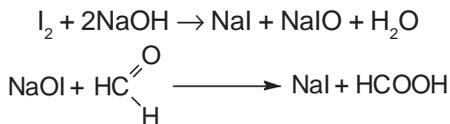
Деякі автори наводять таку структуру ауринового барвника:



Кількісне визначення. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$ (ДФУ):



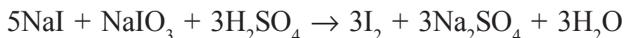
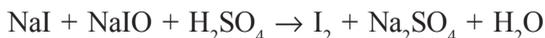
Кислота йодидна, яка утворюється в результаті реакції, може відновлювати кислоту мурашину до формальдегіду, тому окиснення формальдегіду розчином йоду проводять у лужному середовищі:



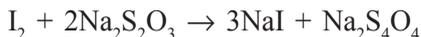
Паралельно може відбуватися реакція дисиропорціонування:



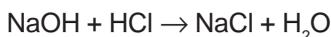
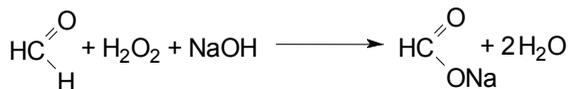
Після завершення реакції окиснення до реакційної суміші додають кислоту сульфатну:



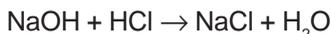
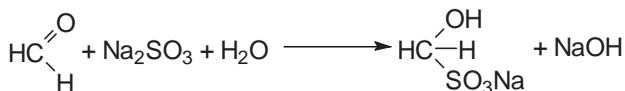
Надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом:



2. Зворотна алкаліметрія після окиснення субстанції гідрогену пероксидом у лужному середовищі, індикатор – фенолфталеїн. Надлишок натрію гідроксиду відтитрують кислотою хлористоводневою до знебарвлення, $s = 1$:



3. Ацидиметрія, пряме титрування за замісником після взаємодії з натрію сульфідом, $s = 1$:



Метод прийнятий АНД для кількісного визначення формальдегіду в препараті “Формідрон”.

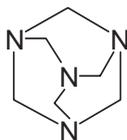
4. Рефрактометрія (для розведених водних розчинів).

Зберігання. У добре закупорених склянках, в захищеному від світла місці, при температурі від 15 до 25 °С.

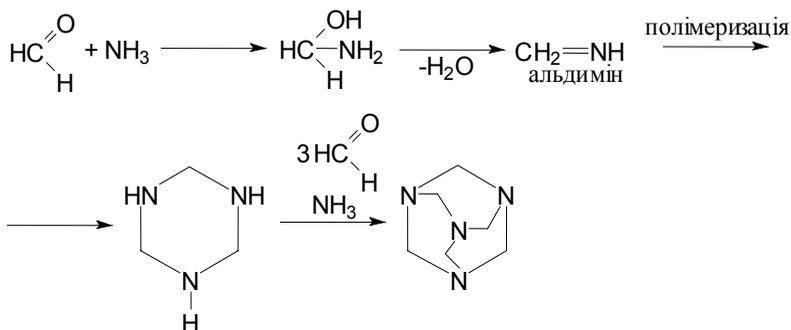
Застосування. Антисептичний, дезінфікуючий і дезодоруючий засіб, консервант для біологічного матеріалу. Фунгіцидні властивості використовуються для захисту насіння.

Є протоплазматичною отрутою!

Гексаметилентетрамін (Hexamethylenetetraminum)
Уротропін (Urotropinum)
Methenaminum*



Добування. Взаємодією розчину формальдегіду з амоніаком:



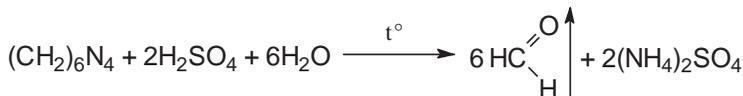
Сумарно:



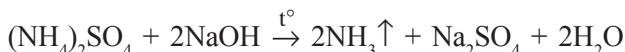
Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, пекучого і солодкого, а потім гіркуватого смаку. При нагріванні сублимується. Водні розчини мають лужну реакцію. Утворює солі з кислотами. Легкорозчинний у воді та спирті, розчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

Запах формальдегіду після кислотного гідролізу:

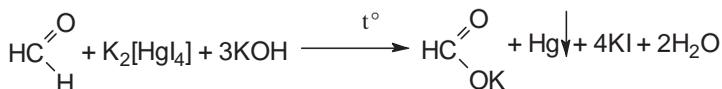
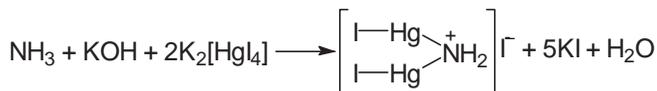


При наступному додаванні натрію гідроксиду виділяється амоніак:



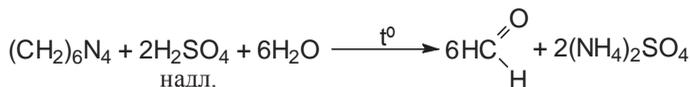
Випробування на чистоту.

Параформ і солі амонію визначають нагріванням з розчином калію тетраїодомеркурату лужним (реактивом Несслера) – не повинні з'являтися жовте забарвлення або каламуть:



Кількісне визначення.

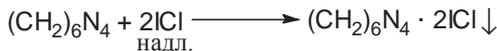
1. Зворотна ацидиметрія-основне зворотне титрування, індикатор – метиловий червоний, $s = 1/2$:



2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор змішаний – метиловий оранжевий і метиленовий синій, $s = 1$:



3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$:



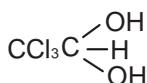
4. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда, індикатор – феруму (III) амонію сульфат, $s = 2/3$:



Зберігання. У закупореній тарі.

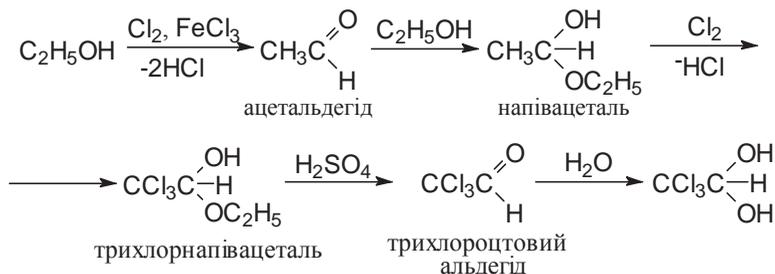
Застосування. Антисептичний засіб, застосовується перорально та інтравенозно при інфекціях сечовивідних шляхів. Антидот при отруєннях солями важких металів.

Хлоралгідрат (Chloralum hydratum)

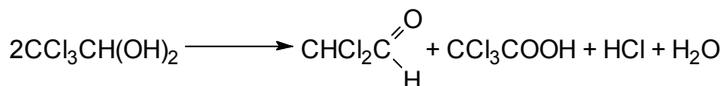


1,1-Дигідрокси-2,2,2-трихлоретан

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



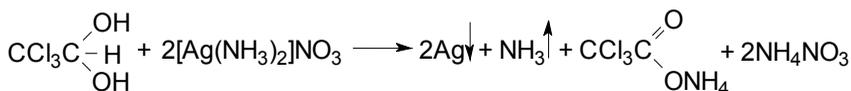
Властивості. Безбарвні прозорі кристали або дрібнокристалічний порошок з характерним різким запахом і ледь гіркуватим своєрідним смаком. Гігроскопічний при підвищеній вологості; на повітрі повільно випаровується. Дуже легко розчинний у воді, спирті та ефірі. Від дії світла повільно розкладається:



Відсутність продуктів розкладання контролюють перевіркою кислотності.

Ідентифікація:

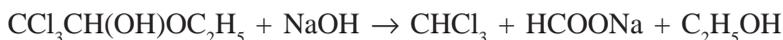
1. Реакція “срібного дзеркала”:



2. Утворення хлороформу при взаємодії з натрію гідроксидом:

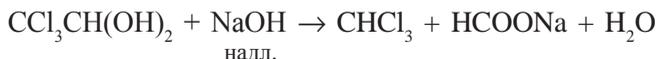


Випробування на чистоту. *Хлоралкоголят* (трихлорнапівацеталь) – проміжний продукт отримання – визначають за реакцією утворення йодоформу після гідролізу:

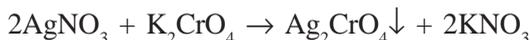
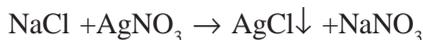


Кількісне визначення:

1. Кислотно-основне зворотне титрування, $s = 1$. До наважки субстанції додають розчин натрію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти сульфатної:

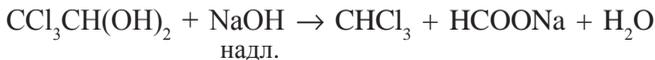


Хлороформ може також прореагувати з розчином натрію гідроксиду з утворенням натрію хлориду, який визначають аргентометрично за методом Мора:

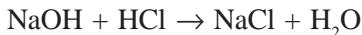


Об'єм титранту знаходять за різницею об'ємів $[(V_{\text{NaOH}} \cdot E_{\text{NaOH}} - V_{\text{H}_2\text{SO}_4} \cdot E_{\text{H}_2\text{SO}_4}) - V_{\text{AgNO}_3} \cdot E_{\text{AgNO}_3}]$.

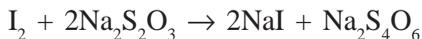
2. Алкаліметрія, зворотне титрування, індикатор – фенолфталеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:



надл.



3. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



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

Застосування. Заспокійливий, снодійний та анальгезуючий засіб; у великих дозах, близьких до токсичних, має наркотичні властивості. Використовується при психічних захворюваннях і для усунення судом.

Лікарські речовини – похідні карбонових кислот аліфатичного ряду

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

У вільному стані аліфатичні карбонові кислоти в лікарській практиці, як правило, не використовуються через подразнюючу дію. У більшості випадків у медицині застосовуються їх солі: калію ацетат, кальцію лактат і глюконат, натрію цитрат та ін.

Калію ацетат (Kalii acetat) (ДФУ)



Добування. Нейтралізацією кислоти оцтової калію карбонатом:

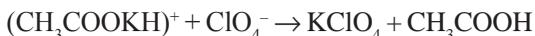
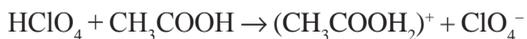
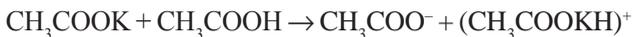


Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. За рахунок гігроскопічності розпливається на повітрі. Дуже легко розчинний у воді, легкокорозинний у 96 % спирті.

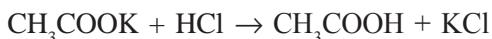
Ідентифікація: Субстанція дає реакції на іони калію і ацетати.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, індикатор – нафтолбен-зеїн. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:



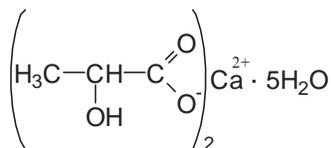
2. Ацидиметрія, пряме титрування, індикатор – тропеолін-00 (інтервал переходу 1,3–3,2), $s = 1$:



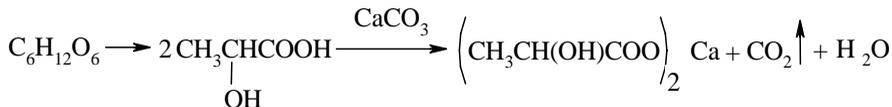
Зберігання. У закупореній тарі, яка захищає від дії вологи.

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

Кальцію лактат пентагідрат (Calcii lactas pentahydricus) (ДФУ)



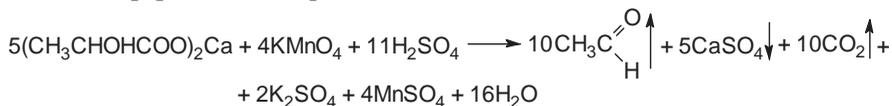
Добування. Молочнокисле бродіння цукру в присутності кальцію карбонату:



Властивості. Кристалічний або гранульований порошок білого або майже білого кольору. Злегка вивітрюється. Розчинний у воді, легко-розчинний у киплячій воді, дуже мало розчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на іони кальцію і лактати.
2. Нефармакопейна реакція на лактати:



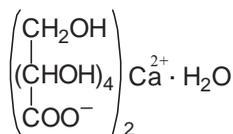
Розчин калію перманганату знебарвлюється, утворюється оцтовий альдегід з характерним фруктовим запахом.

Кількісне визначення. Комплексонометрія, пряме титрування у присутності розчину натрію гідроксиду, індикатор – кислота калькон-карбонова (див. кальцію хлорид), $s = 1$.

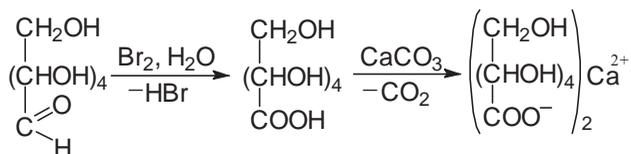
Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Джерело іонів кальцію. Антиалергічний засіб, антидот при отруєнні солями важких металів.

Кальцію глюконат (Calcii gluconas) (ДФУ)



Добування. Електрохімічне окиснення глюкози в присутності крейди та бром:



Властивості. Кристалічний або гранульований порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легкокорозчинний у киплячій воді.

Ідентифікація:

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. Нефармакопейна реакція – з розчином феруму (III) хлориду утворює ясно-зелене забарвлення (реакція на глюконат-іони).

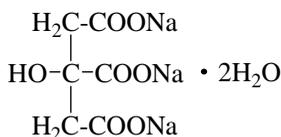
Випробування на чистоту. Сахарозу і відновлюючі цукри виявляють за допомогою розчину мідно-тартратного реактиву. Не повинен утворюватися червоний осад.

Кількісне визначення. Комплексонометрія (аналогічно кальцію хлориду); $s = 1$.

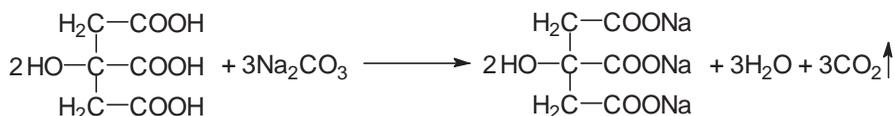
Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. За фармакологічними властивостями є аналогом кальцію хлориду (антиалергічний і кровоспинний засіб). Може використовуватися для ін'єкцій.

Натрію цитрат (Natrii citras) (ДФУ)



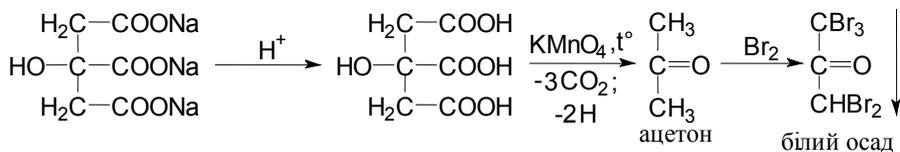
Добування. Взаємодією цитринової кислоти з натрію карбонатом:



Властивості. Кристалічний порошок або гранульовані кристали білого кольору, злегка розпливаються у вологому повітрі. Легкорозчинний у воді, практично нерозчинний у 96 % спирті.

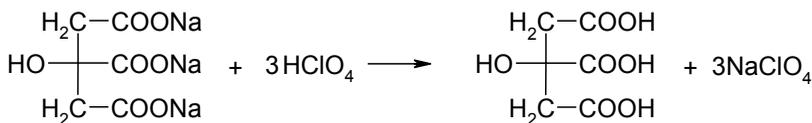
Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на іони натрію і цитрати.
2. Нефармакопейна реакція – утворення пентабромацетону:

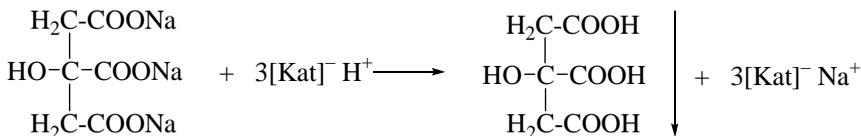


Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1/3$:



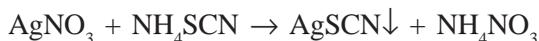
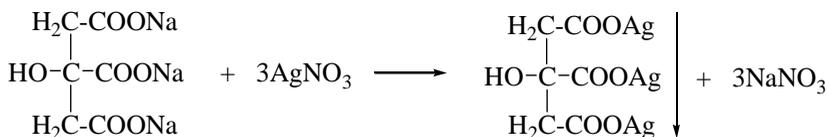
2. Іонообмінна хроматографія:



Цитринову кислоту, яка утворилася, нейтралізують натрію гідроксидом, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/3$:



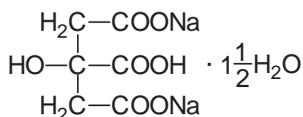
3. Аргентометрія, зворотне титрування за методом Фольгарда; $s = 1/3$:



Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Консервант донорської крові (запобігає зсіданню і створює лужний резерв крові).

Натрію гідроцитрат (Natrii hydrocitratis pro injectionibus)

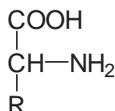


Аналізують і застосовують аналогічно натрію цитрату.

Лікарські речовини – похідні амінокислот аліфатичного ряду

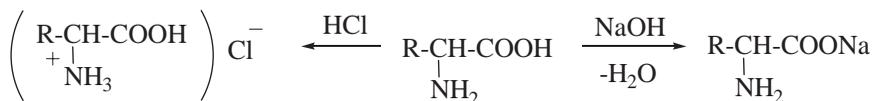
Амінокислоти – похідні карбонових кислот, що містять у молекулі одну або декілька аміногруп. Залежно від взаємного розташування карбоксильної та аміногруп амінокислоти класифікують на α -, β -, γ - та ін. α -, β -, γ -амінокислоти відрізняються між собою за хімічними властивостями:

α -Амінокислоти є структурними елементами білків і широко розповсюджені в природі. З білкових гідролікатів отримано понад 20 α -амінокислот загальної формули:



α -Амінокислоти (крім найпростішого гліцину $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) мають асиметричний атом карбону і існують в оптично активних формах.

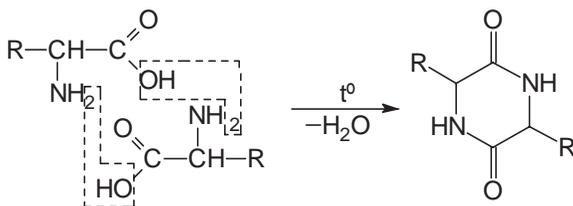
Аліфатичні амінокислоти частіше розчинні у воді і нерозчинні в органічних розчинниках. Усі амінокислоти мають амфотерний характер через наявність кислотної ($-\text{COOH}$) і основної ($-\text{NH}_2$) груп, тому утворюють солі як з кислотами, так і з лугами:



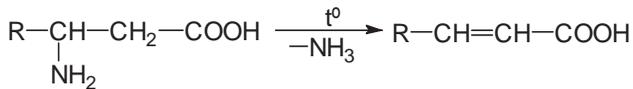
Як амфотерні електроліти, вони існують у вигляді біполярних іонів (внутрішні солі), як у водних розчинах, так і у твердому стані.

При нагріванні:

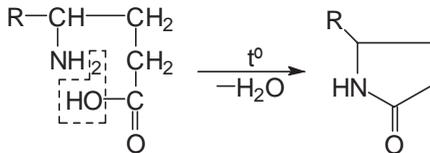
α -амінокислоти – утворюють 2,5-дикетопіперазини внаслідок міжмолекулярної конденсації:



β-амінокислоти, втрачаючи молекулу амоніаку, перетворюються в ненасичені кислоти:

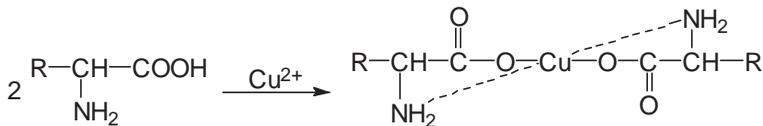


γ-амінокислоти – утворюють лактами внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації:



При взаємодії з купрум сульфатом:

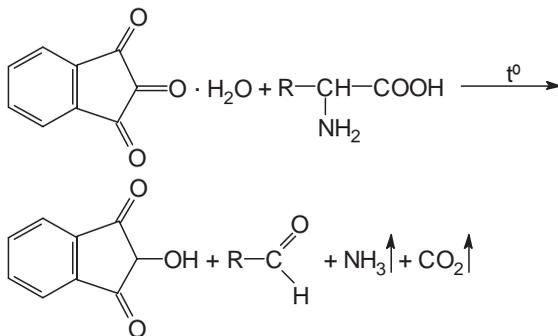
α-амінокислоти утворюють дуже стійкі комплексні солі темно-синього кольору:

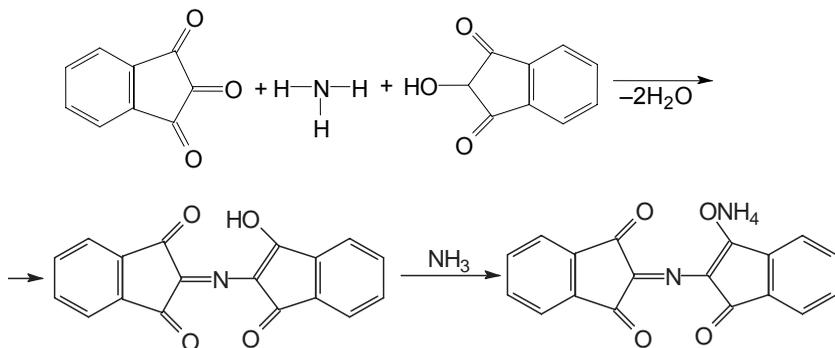


β-амінокислоти з солями купруму утворюють забарвлені комплекси, але вони дуже нестійкі;

γ-амінокислоти в реакцію з купруму (II) сульфатом не вступають.

Ідентифікація: Всі амінокислоти утворюють синьо-фіолетове забарвлення при нагріванні з нінгідрином:



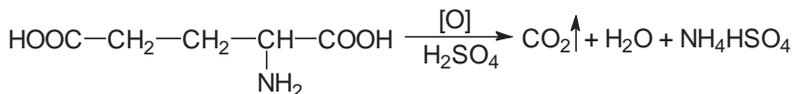


амонійна сіль дикетогідринденкетогідринаміну
(в снольній формі); синьо-фіолетового забарвлення

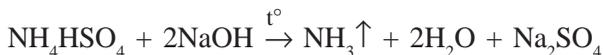
Кількісне визначення:

1. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною (ДФУ).

Метод включає дві стадії: мінералізацію органічної речовини (кип'ятіння в спеціальному приладі в присутності K_2SO_4 , $CuSO_4$, конц. H_2SO_4 і селену) і кислотно-основне титрування:



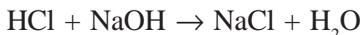
Потім додають концентрований розчин NaOH:



Амоніак, що виділяється, відганяють у колбу-приймач, що містить 0,01 M розчин кислоти хлористоводневої:



Надлишок кислоти хлористоводневої титрують 0,01 M розчином натрію гідроксиду, використовуючи як індикатор змішаний розчин метилового червоного:



Випробування повторюють, використовуючи замість випробовуваної речовини глюкозу (контрольний дослід).

Вміст нітрогену розраховують за формулою:

$$\text{вміст нітрогену} = \frac{0,01401 \cdot (n_2 - n_1)}{m_n} \%$$

де: n_1 – об'єм 0,01 М NaOH в основному досліді, мл;

n_2 – об'єм 0,01 М NaOH у контрольному досліді, мл;

m_n – маса наважки випробовуваної речовини, г.

2. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування).

Титрування амінокислот лугом ускладнене, оскільки вони існують у вигляді внутрішніх солей, тому до розчину амінокислоти додають нейтралізований за фенолфталеїном формалін. При цьому утворюється N-метиленова похідна, а звільнена карбоксильна група може бути відтитрована натрію гідроксидом:

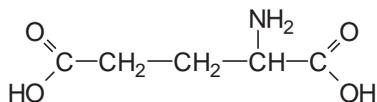


3. Кислотно-основне титрування в неводному і водному середовищах та змішаних розчинниках (спирт-вода, ацетон-вода).

4. Редокс-методи для сульфуровмісних амінокислот (йодометрія, йодохлорометрія тощо).

Застосування амінокислот у медичній практиці ґрунтується на їх здатності брати участь у нітрогенному обміні, у синтезі необхідних для нормального функціонування організму білків, пептидів, ферментів, гормонів, в утворенні кінцевих продуктів нітрогенного обміну (амоніаку, сечовини) та інших життєво важливих процесах.

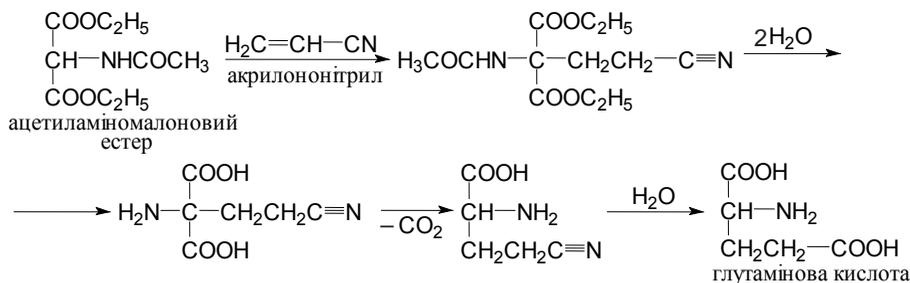
Кислота глутамінова (Acidum glutamicum) (ДФУ)



(S)-2-амінопентан-1,5-дикарбонова кислота

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

Добування. Кислоту глутамінову одержують гідролізом білкових речовин або синтетично. Вихідними речовинами для синтезу є акрилонітрил та ацетиламіноталононий естер:

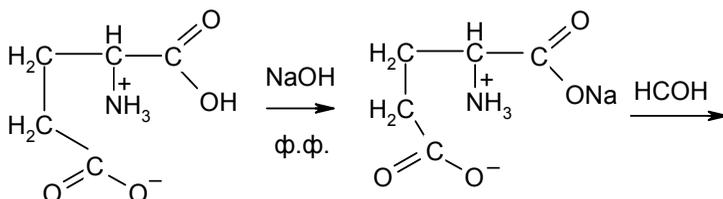


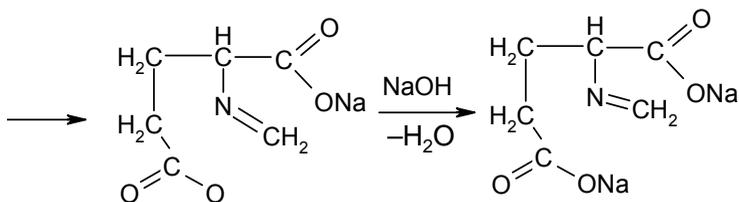
Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично нерозчинний в кислоті оцтовій, ацетоні, 96 % спирті і ефірі.

Ідентифікація:

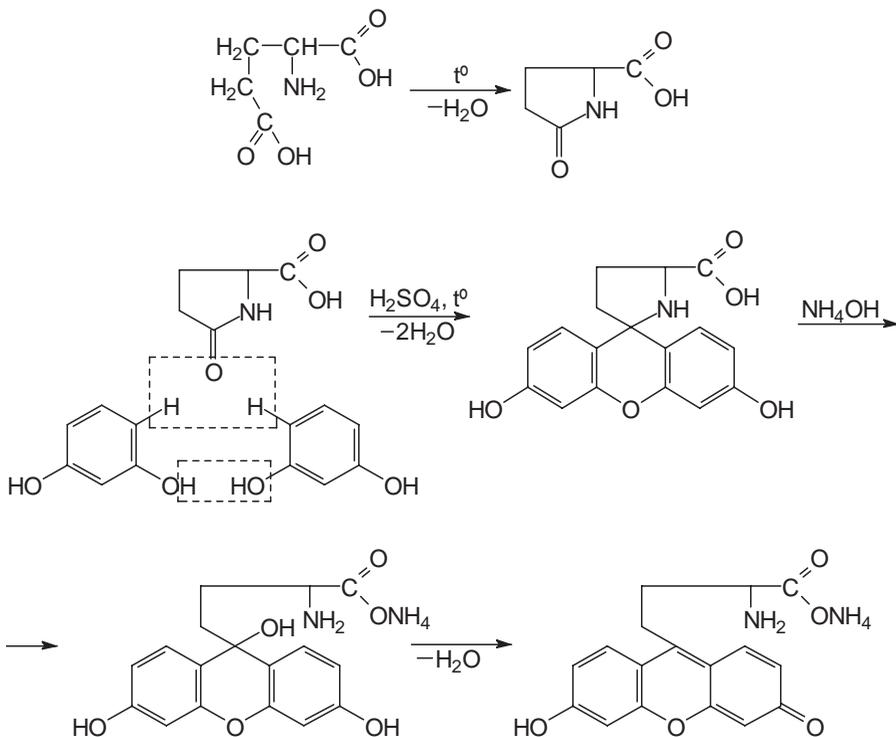
1. За фізичними константами: питоме обертяння; фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія та тонкошарова хроматографія.

2. Реакція із натрію гідроксидом у присутності розчину формальдегіду і фенолфталеїну. До розчину кислоти глутамінової додають фенолфталеїн і нейтралізують 1 M розчином натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Потім додають розчин формальдегіду; спостерігається знебарвлення. До реакційної суміші додають 1 M розчин натрію гідроксиду до появи червоного забарвлення. Загальний об'єм витраченого 1M розчину натрію гідроксиду має бути від 4,0 мл до 4,7 мл:





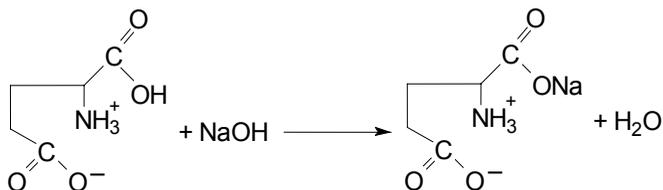
3. Нефармакопейна реакція: під час сплавлення з резорцином у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється плав червоного кольору; при додаванні води і розчину амоніаку з'являється червоно-фіолетове забарвлення з зеленою флуоресценцією:



4. Нефармакопейна реакція: з CuSO_4 у лужному середовищі утворюється комплексна сіль, забарвлена у темно-синій колір.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій, $s = 1$:



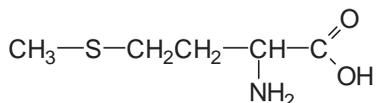
2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s = 1/2$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

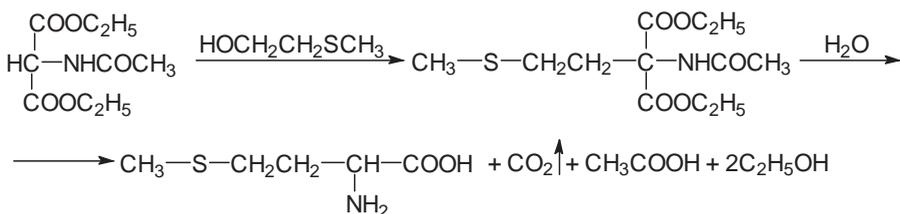
Застосування. У медичній практиці кислота глутамінова застосовується головним чином для лікування захворювань ЦНС, епілепсії, психозів, реактивних станів. У педіатрії лікарський засіб застосовують при затримці психічного розвитку різної етіології, церебральних паралічах, хворобі Дауна.

Метіонін (Methioninum) (ДФУ)



(S)-2-аміно-4-(метилтіо)бутанова кислота

Отримання. Синтезують конденсацією ацетиламінмалонового естеру та β -метилтіоетанолу з подальшим гідролізом і декарбоксілюванням утвореної сполуки:

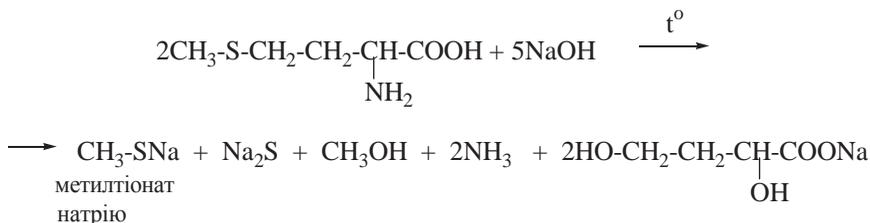


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з натрію гідроксидом та натрію нітропрусидом у присутності гліцину:

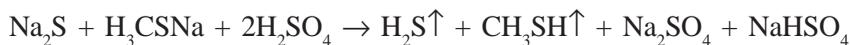


Натрію сульфід, що утворився, з натрію нітропрусидом дає темно-червоне забарвлення:



3. Нефармакопейні реакції:

а) після лужного гідролізу реакційну суміш підкислюють; з'являється запах гідрогенсульфіду та меркаптану:

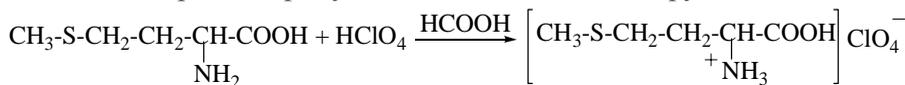


б) при нагріванні лікарського засобу з розчином нінгідрину з'являється синьо-фіолетове забарвлення;

в) із розчином купрум сульфату в присутності натрію ацетату утворюється бузково-синій осад.

Кількісне визначення:

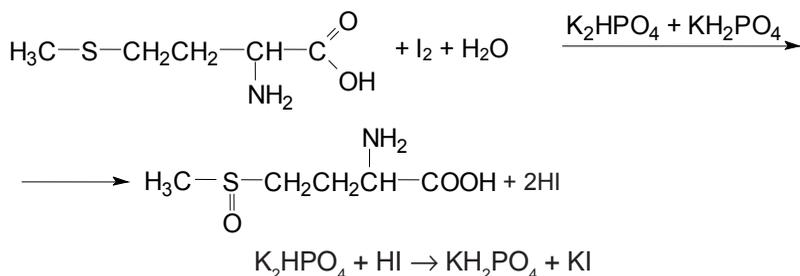
1. Ацидиметрія у неводному середовищі (ДФУ), пряме титрування, з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$:



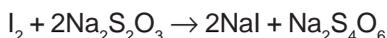
2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s = 1$.

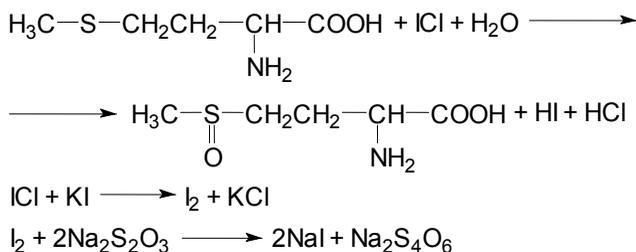
4. Йодометрія в середовищі фосфатного буферу в присутності калію йодиду, зворотне титрування, $s = 1$:



Надлишок йоду відтитрують розчином натрію тіосульфату, індикатор – крохмаль:



5. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:

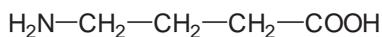


Зберігання. У закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Для лікування і попередження захворювань і токсичних уражень печінки (цироз, ураження сполуками арсену, хлороформом, бензолом та ін.), а також при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті та ін.

Аміналон (Aminalonum)

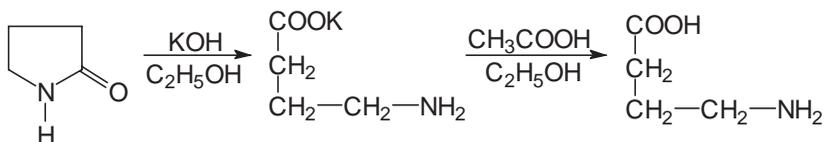
Acidum gamma-aminobutyricum*



γ-аміномасляна кислота

або 4-амінобутанова кислота

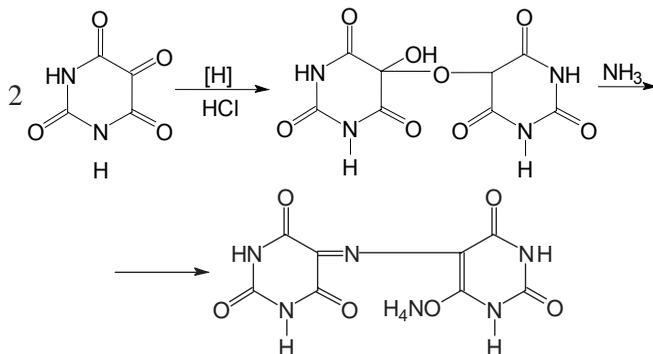
Отримання. Лужним гідролізом піролідону-2:



Властивості. Білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркуватий на смак. Гігроскопічний. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі, ацетоні.

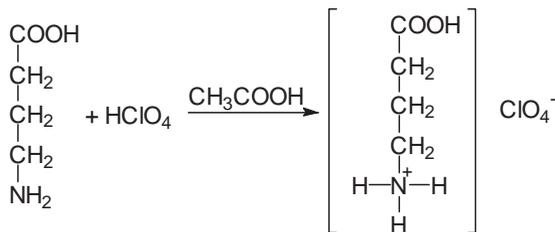
Ідентифікація:

1. Реакція з нінгідрином.
2. При сплавленні з калію тіоціанатом виділяється гідрогенсульфід, який виявляють за допомогою паперу, просоченого плюмбуму (II) ацетатом.
3. При нагріванні суміші аміналону з алоксаном у середовищі диметилформаміду утворюється яскраво-малинове забарвлення:



Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, s = 1:

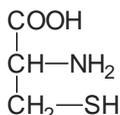


2. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною.
3. Алкаліметрія за методом Серенсена (формольне титрування), $s = 1$.

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

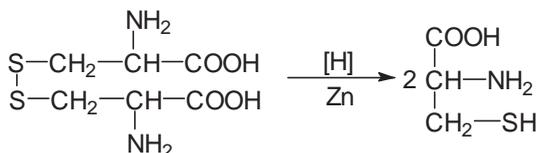
Застосування. Нейротропний засіб. Застосовують при ослабленні пам'яті, атеросклерозі мозкових судин, порушенні мозкового кровообігу.

Цистеїн (Cysteinum) (ДФУ)



(R)-2-аміно-3-меркаптопропанова кислота

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



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали з характерним запахом. Легко розчинний у воді і 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання та ІЧ-спектроскопія.

2. Реакція з нінгідрином.

3. Субстанцію змішують з розчином гідрогену пероксиду концентрованим і розчином феруму (III) хлориду і охолоджують. До одержаного розчину додають кислоту хлористоводневу розведену та розчин барію хлориду; з'являється біла каламуть або осад.

4. Нефармакопейні реакції: а) реакція з солями купруму (II) (чорний осад);

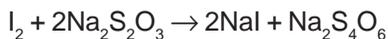
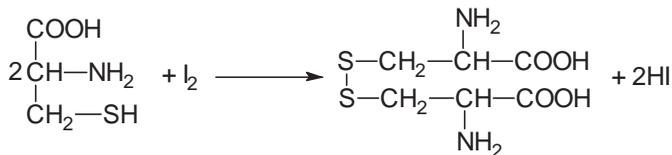
б) червоно-фіолетове забарвлення в лужному середовищі з натрію нітропрюксидом;

в) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синє забарвлення, що швидко зникає;

г) відновлення фосфорновольфрамової кислоти (синє забарвлення).

Кількісне визначення.

1. Йодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 2$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

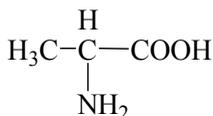
2. Визначення **нітрогену** після **мінералізації** кислотою сульфатною.

3. Алкаліметрія за методом **Серенсена** (формольне титрування), $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

Застосування. При початкових формах катаракти, для електрофорезу (5 %-ний водний розчин).

Аланін (Alaninum) (ДФУ)



(S)-2-амінопропанова кислота

Отримання. Отримують у результаті ферментативних процесів з внутрішніх органів тварин.

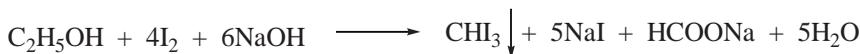
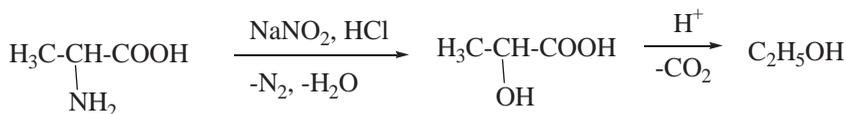
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, дуже мало розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

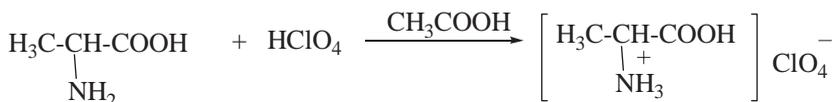
1. За фізико-хімічними константами: питоме обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Субстанцію розчиняють у суміші води, натрію нітриту та розчину кислоти хлористоводневої, збвтують; виділяються бульбашки газу. До одержаного розчину додають розчин натрію гідроксиду розведеного

та розчин калію йодиду йодованого, витримують протягом 30 хв.; утворюється жовтий осад з характерним запахом:



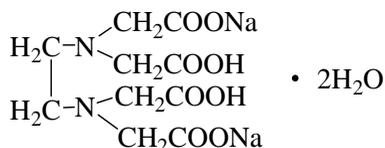
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – нафтолбензеїн, $s = 1$:



Зберігання. У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Нормалізує білковий та вуглеводний обмін.

Динатрію едетат (Dinatrii edetas) (ДФУ)



Динатрію дигідро (етилендинітрил)тетраацетату дигідрат

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Розчинний у воді, помірно розчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.

2. До водного розчину субстанції додають розчин плюмбуму нітрату, перемішують і додають розчин калію йодиду; не повинен утворюватися жовтий осад. Одержаний розчин підлужують розчином амоніаку, розведеним за червоним лакмусовим папером, і додають розчин амонію оксалату; не повинен утворюватися осад.

3. До водного розчину субстанції додають розчин кальцію хлориду, підлужують розчином амоніаку, розведеним за червоним лакмусовим папером, і додають розчин амонію оксалату; не повинен утворюватися осад.

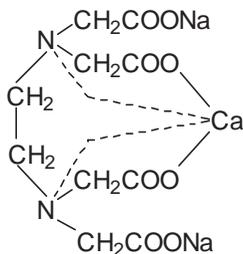
4. Субстанція дає реакції на натрій.

Кількісне визначення. Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Комплексоутворюючий (детоксикуючий) засіб. Застосовують при захворюваннях, пов'язаних з надлишком солей кальцію в організмі.

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



Властивості. Безбарвна прозора рідина; pH = 5,0–7,0.

Ідентифікація:

1. Реакція на іони натрію.
2. Реакція на іони кальцію – з розчином амонію оксалату в аміачно-му середовищі спостерігається помутніння.
3. До розчину додають розчини плюмбуму (II) нітрату і калію йодиду; не повинно з'явитися жовте забарвлення. отриманий розчин підлужують розчином амоніаку і додають розчин амонію оксалату; випадає білий осад.
4. При додаванні субстанції до червоного розчину комплексної солі, отриманої взаємодією феруму (III) хлориду і амонію тіоціанату, забарвлення переходить у жовте.

Випробування на чистоту. Вільні іони кальцію визначають кількісно комплексонометричним титруванням.

Кількісне визначення. Титрують плюмбуму (II) нітратом у присутності гексаметилентетраміну і кислоти хлористоводневої розведеної, індикатор – ксиленоловий оранжевий, $s = 1$.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

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

Лікарські речовини – похідні етерів та естерів

Лікарські речовини – похідні аліфатичних і арилаліфатичних етерів

Прості ефіри (етери) – це оксигеновмісні органічні сполуки загальної формули R–O–R'.

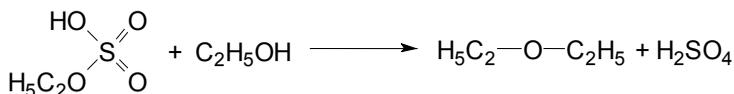
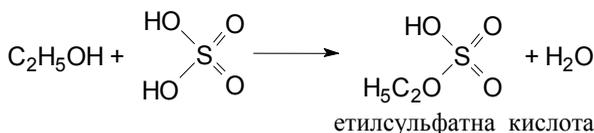
Нижчі аліфатичні етери – леткі сполуки, що мають характерний запах; на повітрі або під впливом окисників легко утворюють вибухонебезпечні пероксиди і гідропероксиди. Це необхідно враховувати при їх добуванні, зберіганні, дослідженні, застосуванні.

Фармакопейними лікарськими засобами, похідними етерів, є ефір медичний та дифенгідраміну гідрохлорид.

Ефір медичний (Aether medicinalis) Ефір для наркозу (Aether anaestheticus) (ДФУ)



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



Отриманий діетиловий ефір відганяють через холодильник до приймача.

Для отримання максимального виходу ефіру необхідно підтримувати оптимальний температурний режим (130–140 °С). При недотриманні технологічного режиму утворюються побічні продукти, які за хімічними властивостями можна розділити на чотири групи:

- кислоти (CH_3COOH , H_2SO_3 і H_2SO_4 , яка не прореагувала);
- пероксиди (гідрогену пероксид, діоксиетилу пероксид, гідроксиетилу гідропероксид, етилідену пероксид);
- ненасичені сполуки (етилен, вініловий спирт);
- альдегіди (оцтовий альдегід).

При зберіганні діетилового ефіру (особливо при недотриманні умов зберігання) під впливом світла і кисню повітря утворюються подібні побічні продукти. Крім того, ефір може містити домішки води та етанолу.

При зберіганні і роботі з діетиловим ефіром необхідно дотримуватися правил техніки безпеки (*Вогнебезпечно! Вибухонебезпечно!*).

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

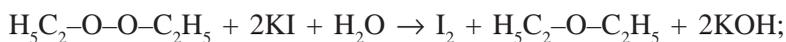
Властивості. Прозора, безбарвна рідина. Летка, дуже рухлива, дуже вогнебезпечна. Пари ефіру з повітрям, киснем і нітрогену (I) оксидом утворюють у певних концентраціях вибухову суміш. Розчинний у 15 частинах води, змішується з 96 %-ним спиртом, бензолом, хлороформом, петролейним ефіром, жирними та ефірними оліями.

Ідентифікацію і визначення ступеня чистоти лікарських засобів проводять за допомогою фізичних констант: відносної густини і температури кипіння. Перед визначенням температурних меж перегонки і нелеткого залишку спочатку визначають вміст домішки пероксидів – при наявності пероксидів указані визначення проводити не можна.

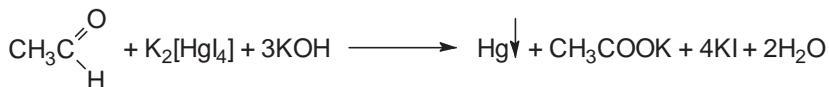
Випробування на чистоту. В обох лікарських засобах визначають такі домішки:

кислотність – алкаліметрично за бромтимоловим у спиртовому розчині;

пероксиди – при додаванні розчину крохмалю й калію йодиду – розчин не повинен забарвлюватися:



альдегіди – з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактив Несслера):



У нижньому шарі має спостерігатися лише слабка опалесценція.

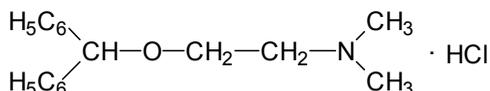
У лікарській речовині також визначають речовини зі стороннім запахом, нелеткий залишок, воду.

Кількісне визначення не проводять.

Зберігання. У добре закупорених флаконах із темного скла, у захищеному від світла і вогню прохолодному місці.

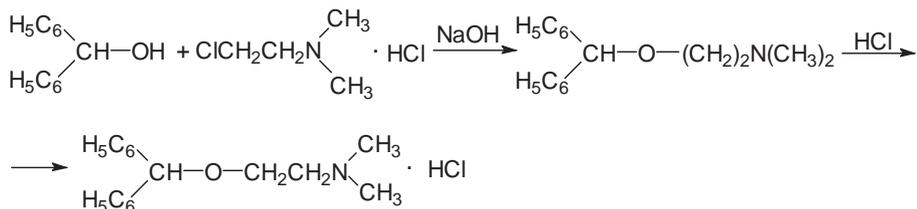
Застосування. Як розчинник для приготування настоянок, екстрактів, деяких зовнішніх лікарських форм. Застосовується також в аналітичній практиці. Ефір для наркозу використовують дуже обмежено.

Дифенгідраміну гідрохлорид
(Diphenhydramini hydrochloridum) (ДФУ)
Димедрол (Dimedrolum)



2-(дифенілметокси)-*N,N*-диметилетанаміну гідрохлорид

Добування. Взаємодією бензгідролу та гідрохлориду β-диметиламіноетилхлориду в присутності натрію гідроксиду:

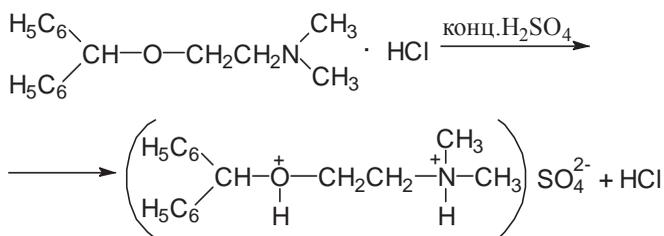


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 % спирті.

Ідентифікація:

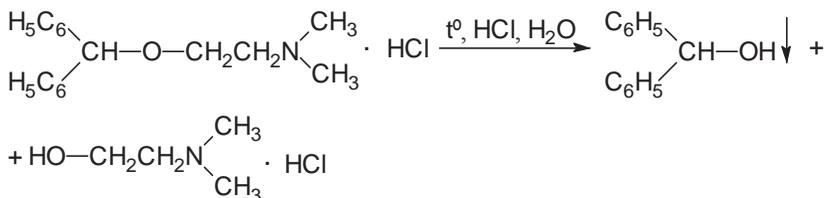
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія.

2. Реакція утворення оксонієвої солі при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою – з'являється інтенсивне жовте забарвлення, що переходить у червоне при додаванні кислоти нітратної концентрованої. Одержаний розчин розбавляють водою, охолоджують і додають хлороформ; хлороформний шар забарвлюється в інтенсивний фіолетовий колір:



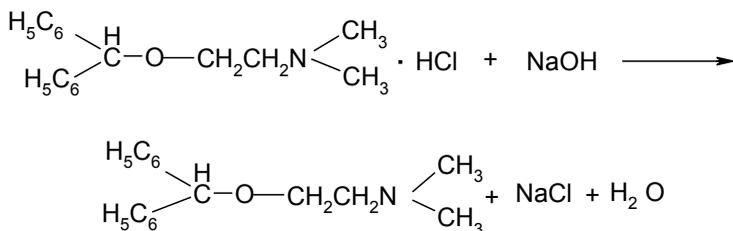
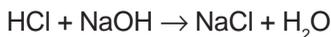
3. Субстанція дає реакції на хлориди.

4. Реакція кислотного гідролізу:

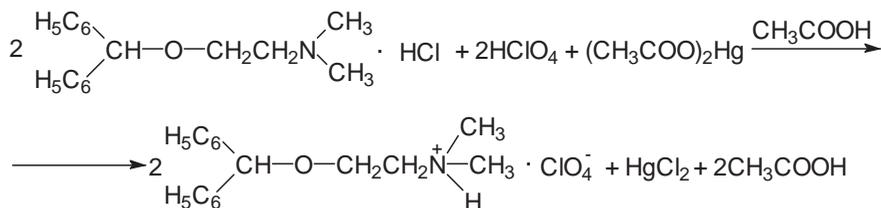


Перевіряють температуру плавлення бензгідролу, який утворився (62–67 °С).

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія в суміші спирту і 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, пряме титрування, потенціометричне, s = 1. У розрахунок беруть об'єм титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (ДФУ):

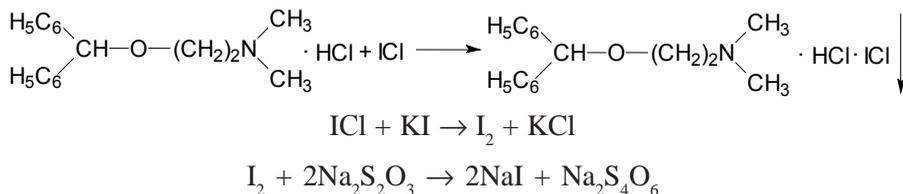


2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Лікарський засіб розчиняють у кислоті оцтовій льодяній, додають розчин меркурію (II) ацетату (для зв'язування хлороводню) і титрують розчином кислоти перхлоратної в кислоті оцтовій льодяній до зеленкувато-блакитного забарвлення, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

3. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



Паралельно проводять контрольний дослід.

4. Алкаліметрія за зв'язаною HCl у присутності ефіру, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

5. Аргентометрія за зв'язаною HCl за методом Фольгарда, $s = 1$.

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

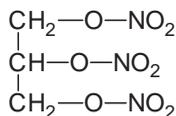
Застосування. Протигістамінний (протиалергічний) засіб.

Лікарські речовини – похідні естерів неорганічних кислот

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

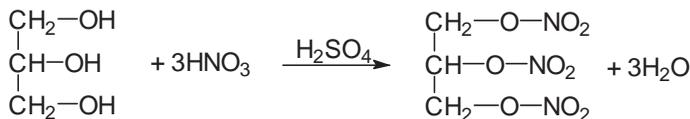
За фізіологічною дією важливе значення мають естери нітратної і фосфорної кислот.

Гліцерину тринітрату розчин (Glyceroli trinitratis solutio) (ДФУ) Розчин нітрогліцерину (Solutio Nitroglycerini)



Пропан-1,2,3-триїлу тринітрат

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



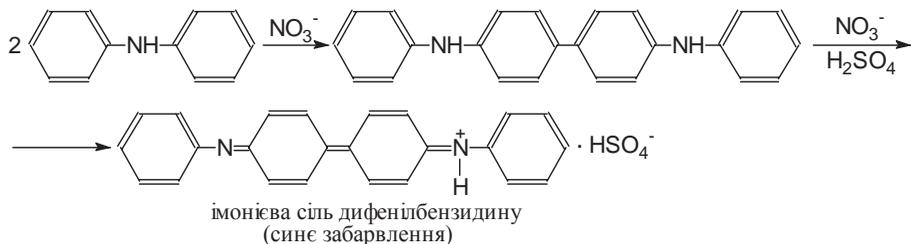
Властивості. Етанольний розчин гліцерину тринітрату є прозорою, безбарвною або світло-жовтого кольору рідиною. Змішується з ацетоном і етанолом. (Чистий гліцерину тринітрат – безбарвна рідина. Легко розчинний в етанолі, змішується з ацетоном і не змішується з водою).

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Субстанція дає реакції на нітрати.

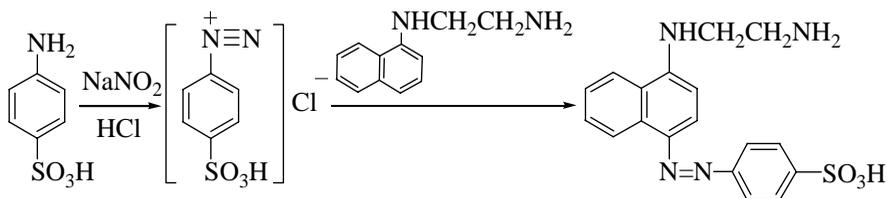
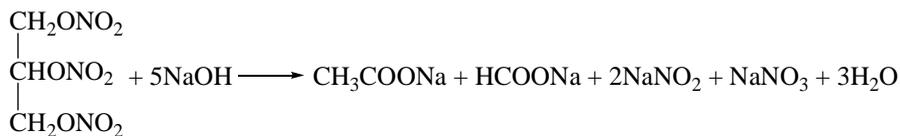
3. Нефармакопейні реакції: а) з розчином дифеніламіну в кислоті сульфатній концентрованій (залишки кислоти нітратної):



б) реакція на залишок гліцерину після лужного гідролізу лікарської речовини – спирт відганяють, залишок нагрівають з калію гідросульфатом – з'являється запах акролеїну (див. гліцерин).

Кількісне визначення:

1. Абсорбційна спектрофотометрія у видимій області спектра ($\lambda = 540$ nm). Метод базується на визначенні оптичної густини забарвленого продукту, який утворюється після лужного гідролізу речовини взаємодією з розчином кислоти сульфанілової у кислому середовищі і розчином нафтилетилендіаміну дигідрохлориду (ДФУ, доповнення):



Вміст гліцерину тринітрату, у міліграмах, розраховують за формулою:

$$\frac{A_T \cdot m_s \cdot C}{A_R \cdot m_T \cdot 60,8 \cdot 100},$$

де: A_T – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл випробуваного розчину;

m_T – маса наважки субстанції, у міліграмах;

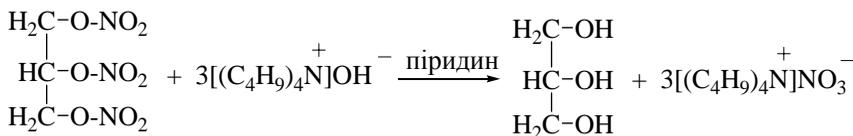
C – вміст NaNO_2 в натрію нітриті, у відсотках;

A_R – оптична густина розчину, одержаного із 10 мл розчину порівняння;

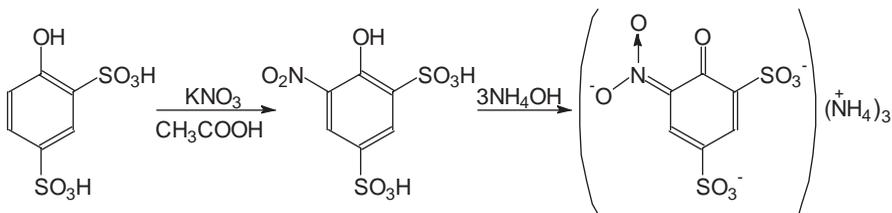
60,8 – коефіцієнт перерахунку натрію нітриту на нітрогліцерин з урахуванням мольних співвідношень.

m_s – маса наважки натрію нітриту, у міліграмах.

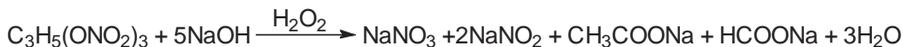
2. Алкаліметрія у неводному середовищі (у піридині), титрант – тетрабутиламонію гідроксид (ДФУ). Титрують потенціометрично ($s = 1/3$):



3. Фотометрія, яка базується на вимірюванні світлопоглинання ($\lambda = 410$ нм) продукту взаємодії нітратів, утворених у результаті гідролізу нітрогліцерину з фенол-2,4-дисульфою. Концентрацію нітрогліцерину визначають за допомогою калібрувального графіка, який побудовано за продуктом взаємодії реактиву з хімічно чистим калію нітратом:

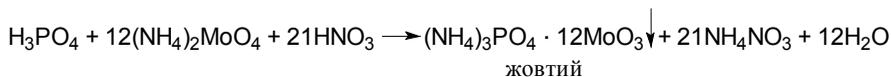


4. Кислотно-основне титрування в присутності H_2O_2 :



3. Реакція на залишок гліцерину – при нагріванні з калію гідросульфатом у тиглі до обвуглення відчувається запах **акролеїну** (див. гліцерин).

4. Залишок у тиглі розчиняють в HNO_3 і фільтрують; фільтрат дає реакцію на фосфати з амонію молібдатом:



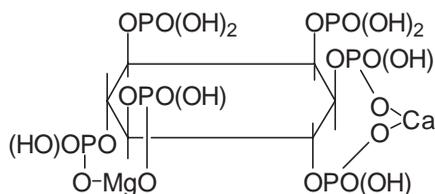
Кількісне визначення. **Комплексонометрія** після розчинення субстанції у кислоті хлористоводневій розведеної, пряме титрування, індикатор – мурексид, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Загальноміцніючий і тонізуючий засіб при гіпотрофії, первтомії, виснаженні нервової системи, рахіті.

Фітин (Phytinum)

Суміш кальцієвих і магнієвих солей інозитфосфорних кислот, головним чином інозитгексафосфорної кислоти:



Фітин поширений у природі; міститься в насінні злаків, гороху, сочевиці, коноплях, соняшнику, картоплі та ін.

Добування. Отримують зі знежиреної макухи або відходів крохмале-патокового виробництва, які обробляють кислотою хлористоводневою розведеною. Розчин очищають від білкових речовин і нейтралізують розчином амоніаку або натрію карбонату – при цьому виділяється нерозчинний фітин. Додаванням кислоти хлористоводневої осад може бути переведений у розчинну кислу сіль, яку осаджують спиртом у вигляді розчинного у воді фітину.

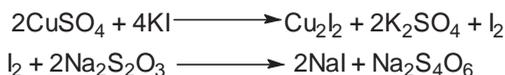
Властивості. Білий аморфний порошок без запаху. Дуже мало розчинний у воді, розчинний у кислоті хлористоводневій розведений.

Ідентифікація:

1. Субстанцію збовтують з кислотою оцтовою і фільтрують. Фільтрат дає реакцію на кальцій.

2. Розчин субстанції в кислоті нітратній в присутності амонію нітрату дає реакцію на **фосфати з амонію молібдатом** (див. **кальцію гліцерофосфат**).

Кількісне визначення. Купрійодометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$. Метод ґрунтується на взаємодії фітину з розчином купруму (II) сульфату, у фільтраті після видалення купруму інозитфосфатів надлишок купруму (II) сульфату визначають йодометрично:



Паралельно проводять контрольний дослід.

Різницю між титруванням контрольного і досліджуваного розчинів перераховують на фосфорний ангідрид.

Зберігання. У закупореній тарі в сухому місці.

Застосування. Фітин стимулює кровотворення, посилює ріст і розвиток кісткової тканини; поліпшує функцію нервової системи при захворюваннях, пов'язаних з нестачею фосфору в організмі.

Мієлосан (Myelosanum)

Busulfan*



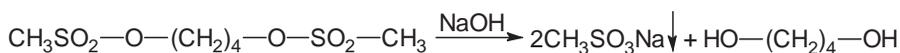
Біс-метилсульфоновий естер бутандіолу-1,4

Властивості. Білий кристалічний порошок. Дуже мало розчинний у воді і 96 %-ному спирті. Важкорозчинний в ацетоні.

Ідентифікація:

1. За фізико-хімічними константами: температура плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

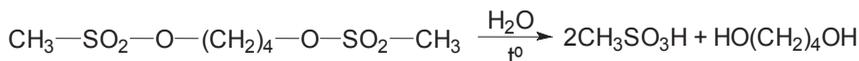
2. При нагріванні лікарського засобу зі спиртовим розчином натрію гідроксиду утворюється білий драглистий осад:



3. При кип'ятінні лікарського засобу з водним розчином натрію гідроксиду з'являється характерний запах. Отриманий розчин ділять на дві частини: до однієї додають 1 краплю розчину калію перманганату – з'являється фіолетове забарвлення, що поступово переходить у зелене. Другу частину підкислюють кислотою сульфатною розведеною і теж додають 1 краплю розчину калію перманганату – розчин залишається безбарвним.

4. Сустанція після мінералізації дає реакції на сульфати.

Кількісне визначення. Алкаліметрія після гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:

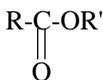


Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла. При роботі з м'єлосаном потрібно вживати заходів, що оберігають від попадання лікарського засобу на шкіру і слизові оболонки.

Застосування. Антилейкемічний засіб.

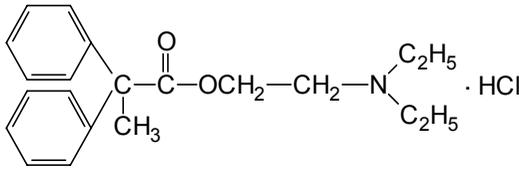
Лікарські речовини – похідні естерів арилаліфатичних кислот

Естери – органічні сполуки загальної формули



У медичній практиці застосовують ряд естерів, похідних дифенілоцтової, дифенілпропіонової, дифенілтіооцтової, бензилової кислот, зокрема, апрофен, спазмолітин.

Апрофен (Aprophenum)
Aprofene*



β -діетиламіноетилового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти
гідрохлорид

Добування. Реакцією взаємодії дифенілпропіонової кислоти і β -діетиламіноетилхлориду.

Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному спирті і хлороформі, важко розчинний в ацетоні і бензолі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При розчиненні субстанції в кислоті сульфатній концентрованій з'являється зеленувато-жовте забарвлення. Після збовтування розчин протягом тривалого часу не стікає зі стінок пробірки, залишаючи їх забарвленими.
3. До субстанції додають розчин калію дихромату в кислоті сульфатній. Пробірку накривають фільтрувальним папером, змоченим свіжо-приготовленим розчином натрію нітропрусиду, краплею піперидину і нагривають. З'являється синя пляма.
4. Реакція утворення гідроксаматів феруму (естерна група).
5. При додаванні розчинів купруму (II) сульфату і амонію тіоціанату виділяється бурий осад.
6. При взаємодії з реактивом Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій кислоті сульфатній) утворюється жовте забарвлення.
7. Реакція Віталі – Морена. При випарюванні субстанції з кислотою нітратною концентрованою і подальшому додаванні спиртового розчину калію гідроксиду з'являється фіолетове забарвлення.
8. При взаємодії з розчином амонію ванадату в кислоті сульфатній концентрованій утворюється зелене забарвлення, що переходить у коричневе.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід.

2. У розчині для ін'єкцій (Solutio Apropheni 1 % pro injectionibus) і таблетках (Tabulettae Apropheni 0,025) апрофен визначають алкаліметрично, прямим титруванням, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$.

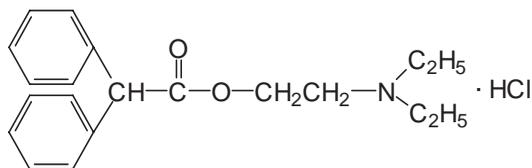
3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування, $s = 1$.

4. Меркуриметрія, $s = 2$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

Застосування. Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

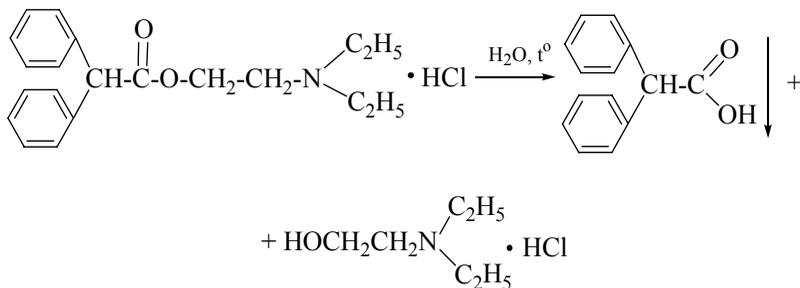
Спазмолітин (Spasmolytinum) Adiphenine hydrochloride*



β -діетиламіноетилового ефіру 2,2-дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом. Легкорозчинний у воді та спирті, важкорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація: 1. Після гідролізу субстанції дифенілоцтову кислоту екстрагують ефіром і визначають температуру її плавлення:



2. Субстанція дає реакцію на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в присутності органічного розчинника, що не змішується з водою, $s = 1$.

3. Аргентометрія за зв'язаною кислотою хлористоводневою, зворотне титрування, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

Застосування. Холінолітичний, спазмолітичний засіб.

Лікарські речовини – амідовані похідні карбонатної кислоти і похідні біс-(β-хлоретил)-аміну

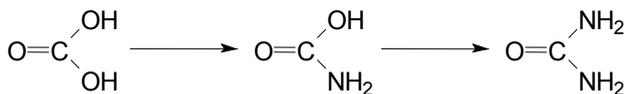
Лікарські речовини – амідовані похідні карбонатної кислоти

Карбонатна кислота, як будь-яка кислота, крім солей, може утворювати естери, аміди та інші похідні. Для медицини найбільший інтерес, як цінні лікарські засоби, становлять аміди карбонатної кислоти. До цього класу сполук належать уретани і уреїди (ациклічні і циклічні).

Карбонатній кислоті як двоосновній відповідають два аміди:

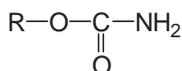
1. Неповний амід – продукт заміщення одного гідроксилу аміногрупою – карбамінова кислота.

2. Повний амід – продукт заміщення двох гідроксилів на аміногрупи – карбамід (сечовина).



карбонатна кислота карбамінова кислота сечовина (карбамід)

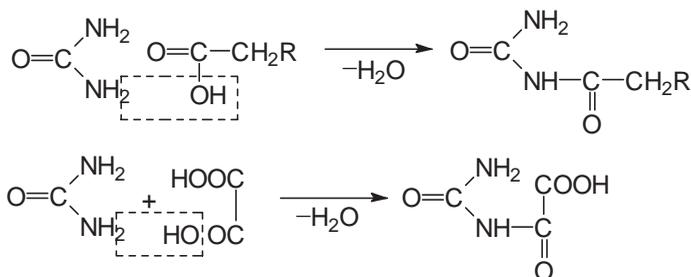
Естери карбамінової кислоти (уретани) відповідають загальній формулі:



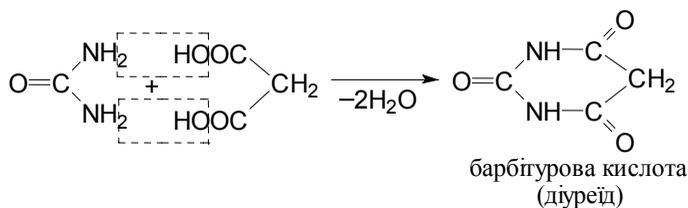
Уретани отримують взаємодією спиртів з хлорангідридом карбамінової кислоти:



Уреїди – ацильні похідні сечовини, тобто продукти її взаємодії з кислотами, – можуть бути ациклическими і циклічними. Ациклический уреїд є похідним сечовини та одноосновних кислот жирного ряду, або дикарбонових кислот, якщо сечовина ацилується тільки однією з карбоксильних груп:

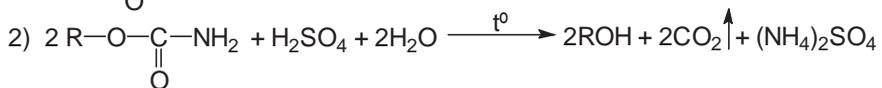
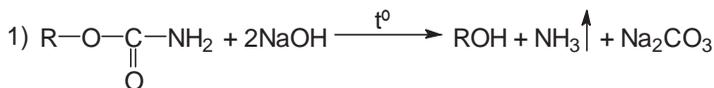


Циклічні уреїди утворюються в тому випадку, коли обидві амідні групи сечовини ацилюються карбоксильними групами однієї молекули дикарбонової кислоти (діуреїди):



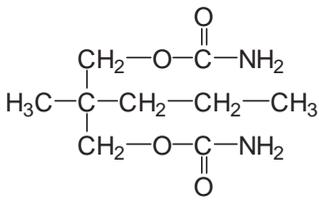
Атоми гідрогену метиленової групи барбітурової кислоти можуть бути заміщені на різноманітні радикали, що призводить до утворення численних снодійних лікарських засобів з групи барбітуратів.

Для цих сполук характерними є реакції гідролізу. В результаті гідролізу, каталізованого лугами, утворюється амоніак, а під час кислотного гідролізу виділяється карбону (IV) оксид:



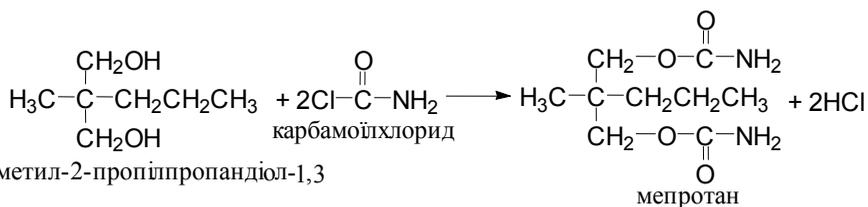
У медичній практиці з групи уретанів застосовують мепротан, з групи ациклічних уреїдів – бромізовал.

Уретани
Мепротан (Meprostanum)
Meprobamate*



2-Метил-2-пропілпропан-1,3-дііл дикарбамат

Добування. Здійснюють за такою схемою:



Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом, гіркий на смак. Малорозчинний у воді та ефірі, легкокорозійний у 96 %-ному спирті та ацетоні.

Ідентифікація:

1. Інфрачервоний спектр лікарського засобу порівнюють з ІЧ-спектром стандартного зразка.
2. Температура плавлення 104–108 °С.
3. При взаємодії лікарського засобу з оцтовим ангідридом у присутності кислоти сульфатної концентрованої утворюється діацетильна похідна, температура плавлення якої має бути 123–125 °С: