

Ідентифікація:

1. При дії на водний розчин хіноциду калію дихроматом випадає осад світло-коричневого кольору, який швидко темніє на світлі (реакція на хінолінове ядро).

2. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення:

1. Аргентометрія, пряме титрування, $s = 1/2$. Наважку речовини титрують розчином аргентуму нітрату в оцтовокислому середовищі у присутності барію сульфату до зміни кольору від жовтуватого в зеленуватий, індикатор – варіаміновий синій. Кінець титрування встановлюють також потенціометрично. Як індикаторний електрод застосовують срібний дріт.

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату потенціометрично, $s = 1/2$.

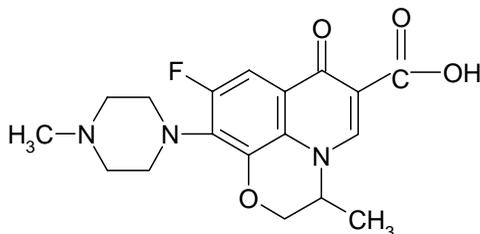
Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

Застосування. Протималярійний засіб (при три- і чотириденній малярії). Не можна призначати одночасно з іншими лікарськими засобами, оскільки при цьому збільшується його токсичність.

Фторхінолони

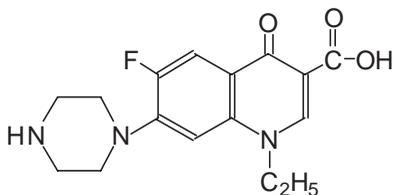
До цієї групи лікарських засобів належать флюоропохідні 3-хінолін-карбонової кислоти антимікробної дії.

Офлоксацин (Ofloxacinum*) Таривід (Tarivid), Зіноцин (Zinocin)



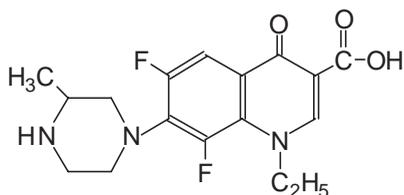
9-Флюор-2,3-дигідро-3-метил-10-(4-метил-1-піперазиніл)-7-оксо-7H-піридо/1,2,3-de/1,4-бензоксазинкарбонова кислота

Норфлуксацин (Norfloxacin*)



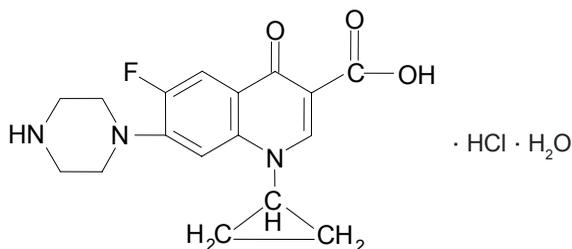
1-Етил-6-флюор-1,4-дигідро-7-(1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота

Ломефлуксацин (Lomefloxacin*) Максаквін (Maxaquin)



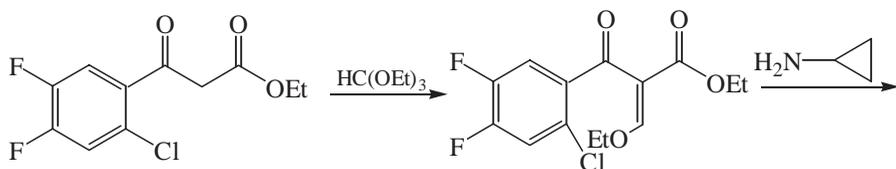
1-Етил-6,8-дифлюор-1,4-дигідро-7-(3-метил-1-піперазиніл)-4-оксо-3-хінолін-карбонова кислота

Ципрофлоксацину гідрохлорид (Ciprofloxacin hydrochloridum) (ДФУ) Ципробай (Ciprobay), Цифран (Cifran)



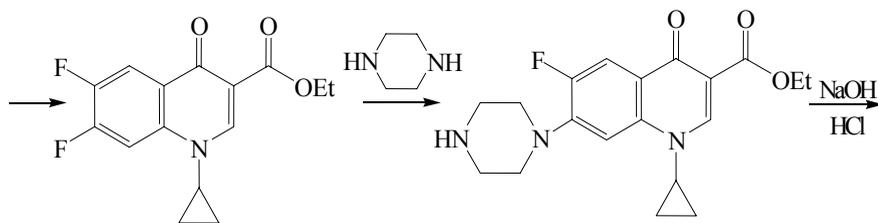
1-Циклопропіл-6-флюор-4-оксо-7-(піперазин-1-іл)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид

Добування. Ципрофлоксацин одержують за схемою:



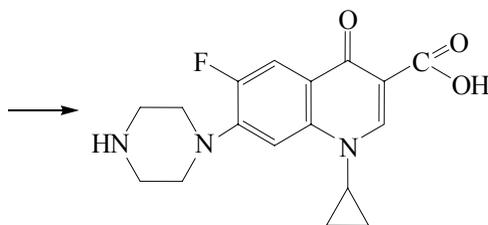
етиловий естер 3-(2-хлор-4,5-дифлуорфеніл)-3-оксопропіонової кислоти

етиловий естер 3-(2-хлор-4,5-дифлуорбензоїл)-3-етоксиакрилової кислоти



етиловий естер 1-циклопропіл-6,7-дифлуор-1,4-дигідро-4-оксохінолін-3-карбонової кислоти

етиловий естер 1-циклопропіл-6-флуор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(піперазін-1-іл)хінолін-3-карбонової кислоти



ципрофлоксацин

Властивості. Блідо-жовті кристалічні порошки норфлоксацин та ципрофлоксацин – гігроскопічні. Дуже мало або практично нерозчинні у воді, малорозчинні в спирті та ацетоні. Норфлоксацин фоточутливий. Хлористоводневі солі офлоксацину та ципрофлоксацину розчинні у воді і практично нерозчинні у спирті, ацетоні та метиленхлориді.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Хлористоводневі солі дають реакції на хлориди.
3. Гетероциклічний атом нітрогену визначають реакціями із загальноалкалоїдними реактивами (розчин калію йодбісмутату, пікринова кислота та ін.).
4. Флюор визначають після мінералізації (див. фторурвацил).

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, потенціометрично, $s = 1$.

2. Хлористоводневі солі визначають методом рідинної хроматографії.

Зберігання. У закупореній тарі, у захищеному від дії світла місці.

Застосування. Усі фторхінолони активні до більшості грамнегативних мікроорганізмів, багатьох штамів стафілококів, легіонел, мікоплазм, хламідій. Активність збільшується в ряду офлоксацин – норфлоксацин – ципрофлоксацин – ломефлоксацин.

Норфлоксацин активний відносно деяких грампозитивних мікроорганізмів і мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази.

Заміна етильного радикалу в норфлоксацині на циклопропільний призводить до збільшення активності речовини в 3–8 разів. Порівняно з іншими речовинами цього ряду ломефлоксацин має вищий ступінь всмоктування, краще проникає в тканини і органи. Стійка концентрація в плазмі зберігається при одноразовому щоденному прийомі.

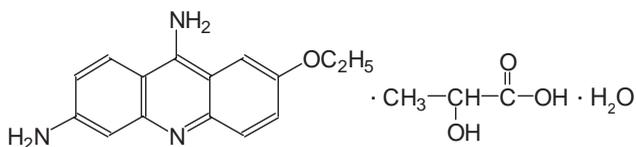
Усі речовини випускають у вигляді таблеток по 0,2 і 0,4 г. Ципрофлоксацин випускають у вигляді 0,2 % розчину у флаконах для інфузій по 50 мл і 100 мл (100 або 200 мг) і +1 % розчину в ампулах (концентрат, що підлягає розведенню).

Застосовують препарати при інфекціях дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, шлунково-кишкового тракту, післяопераційних інфекціях, інших гнійно-запальних процесах.

Лікарські речовини – похідні акридину

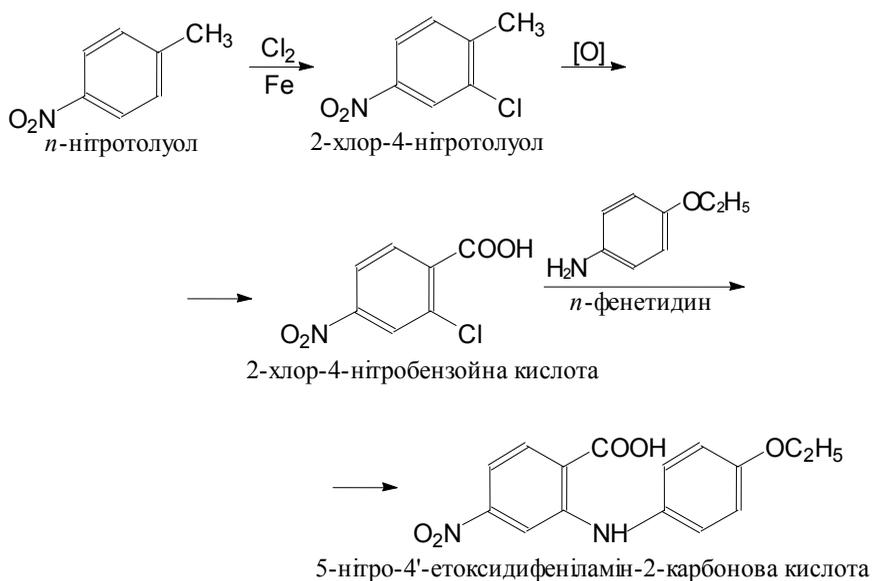
У медичній практиці застосовують антисептичний засіб етакридину лактат.

Етакридину лактат (*Aethacridini lactas*)

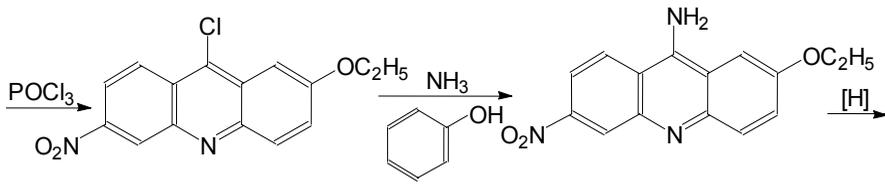


7-Етоксіакридину-3,9-діаміну (2*RS*)-2-гідроксипропаноат
або 2-Етоксі-6,9-діаміноактидину лактат

Отримання. Синтез речовини складається з двох стадій. Спочатку отримують похідну дифеніламін-2-карбонової кислоти:

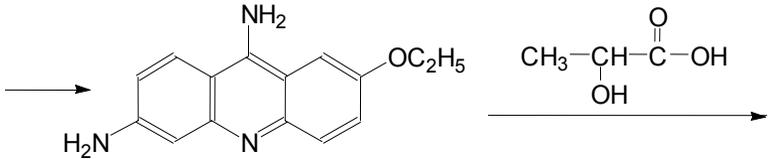


Потім замикають цикл, діючи фосфору трихлороксидом, і отримують похідну 9-хлоракридину, яке аминують у безводному середовищі в присутності фенолу. Після відновлення нітрогрупи отримують похідну акридину, яку взаємодією з молочною кислотою перетворюють у лактат:

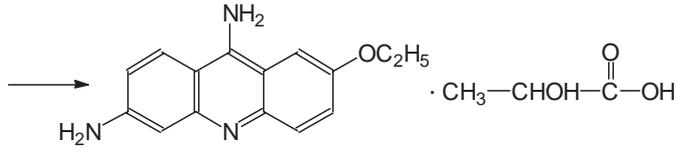


2-етокси-6-нітро-9-хлор-акридин

2-етокси-6-нітро-9-аміно-акридин



основа етакридину

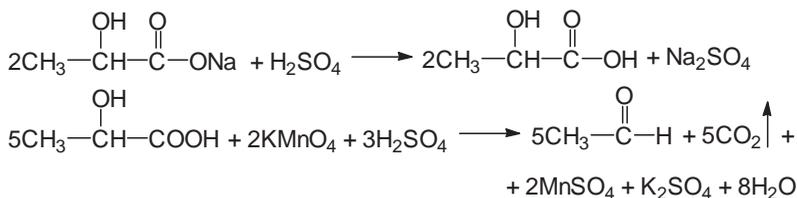
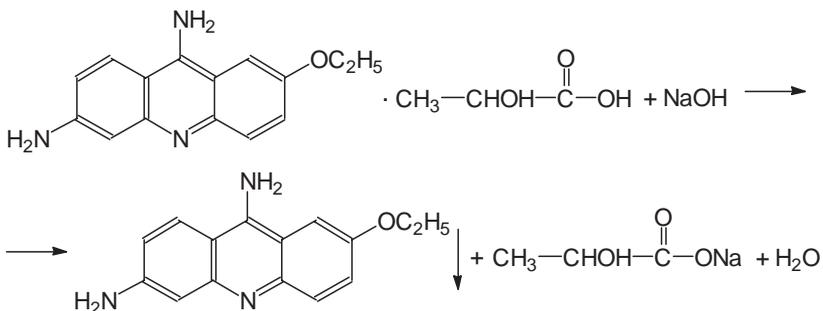


етакридину лактат

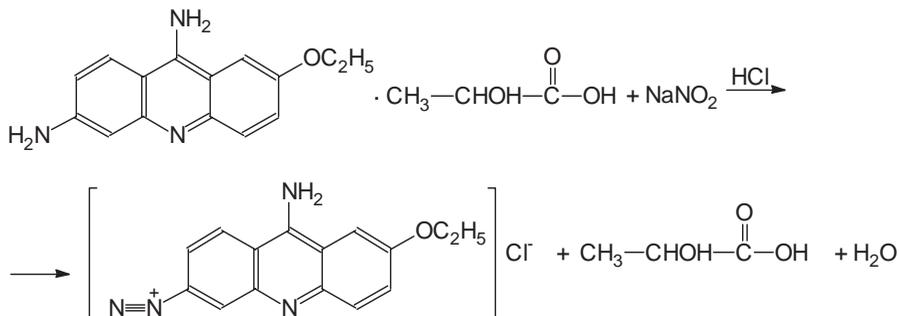
Властивості. Жовтий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Малорозчинний у холодній воді і спирті, практично не розчинний в ефірі, розчинний у метиленхлориді.

Ідентифікація:

1. ІЧ-спектроскопія.
2. Водний розчин етакридину лактату має жовтий колір і зелену флуоресценцію, яка зникає при додаванні розчину кислоти хлористоводневої.
3. При взаємодії субстанції з розчинами кобальту (II) хлориду та калію фероціаніду спостерігається зелене забарвлення.
4. При підлужуванні розчину субстанції виділяється основа етакридину жовтого кольору, а у фільтраті, підкисленому кислотою сульфатною розведеною, визначають кислоту молочну реакцією на лактати (див. ідентифікацію) або за знебарвленням розчину калію перманганату в кислому середовищі і за запахом оцтового альдегіду:



5. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі етакридину лактат утворює сіль діазонію вишнево-червоного кольору:

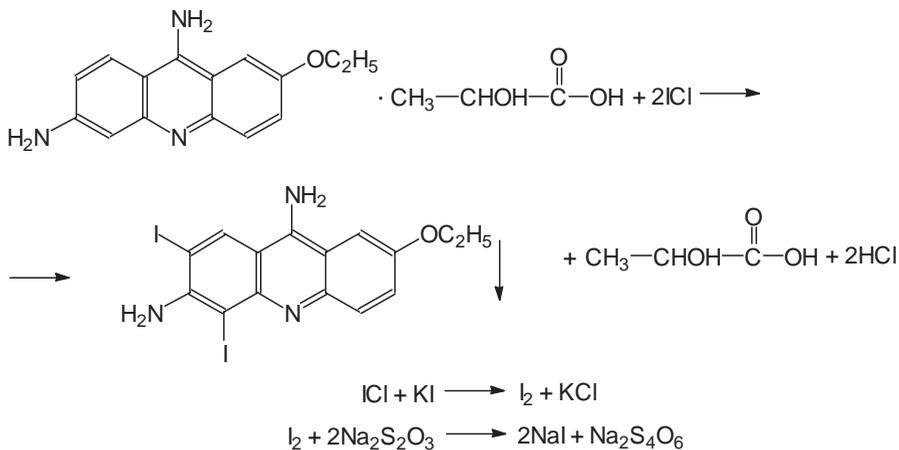


6. З 0,1 M розчином йоду субстанція утворює осад синьо-зеленого кольору, розчинний в 96 %-ному спирті.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі після розчинення попередньо висушеної субстанції в суміші кислоти мурашиної безводної та оцтового ангідриду, пряме титрування, потенціометрично, $s = 1$.

2. Йодохлорометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1/2$. Перерахунок проводять на суху речовину.



Паралельно проводять контрольний дослід.

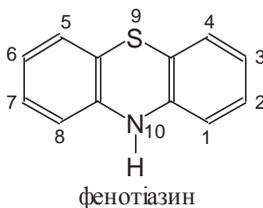
2. Вміст етакридину лактату можна визначити також фотоколориметричним методом, використовуючи реакцію утворення забарвленої солі діазонію.

Зберігання. У закупореній тарі.

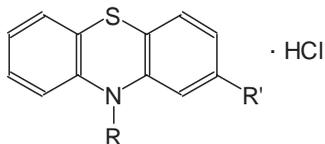
Застосування. Антисептичний засіб.

Лікарські речовини – похідні фенотіазину

Фенотіазин сам є лікарською речовиною, яка має антигельмінтну та місцевоанестезуючу дію.



Лікарські речовини – похідні фенотіазину – мають загальну формулу:



Залежно від характеру замісника в положенні 10 похідні фенотіазину виявляють різну фармакологічну дію. Так, наприклад, 10-алкілпохідні (аміназин, дипразин, пропазин, трифтазин) застосовують як нейролептичні та антигістамінні засоби, а 10-ацилпохідні (етмозин, наонахлазин) ефективні при лікуванні серцево-судинних захворювань.

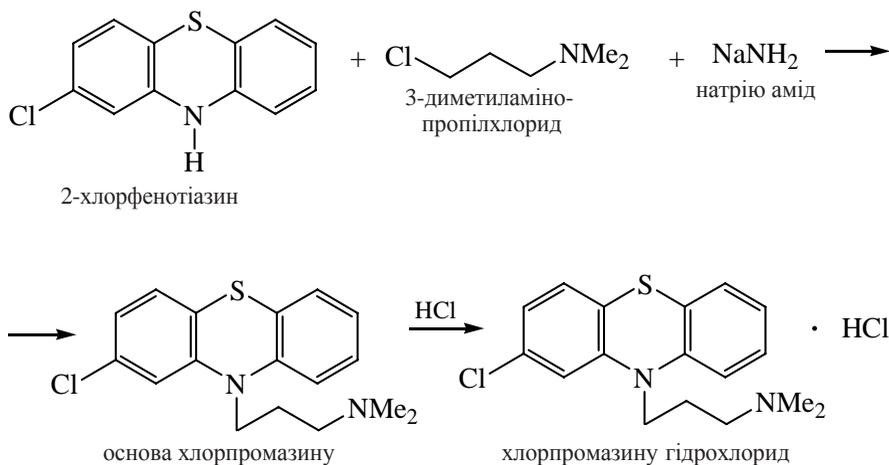
Лікарські речовини – похідні фенотіазину



Лікарська речовина	R	R'
1	2	3
Хлорпромазину гідрохлорид (ДФУ) Chlorpromazini hydrochloridum Аміназин Aminazinum	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 2-хлор-10-(3'-диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид	Cl
Прометазину гідрохлорид (ДФУ) Promethazini hydrochloridum Дипразин Diprazinum	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ (2RS)-N,N-диметил-1-(10H- фенотіазин-10-іл)пропан-2аміну гідрохлорид	—
Трифторперазину гідрохлорид (ДФУ) Trifluoperazini hydrochloridum Трифтазин Triphthazinum	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3 \cdot 2\text{HCl}$ 10-[3'-(4-метилпіперазин-1-іл)- пропіл]-2-(трифторметил)-10H- фенотіазину дигідрохлорид	CF ₃

Пропазин Propazinum Promazine hydrochloride*	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ 10-(3'- диметиламінопропіл)- фенотіазину гідрохлорид	—
Етаперазин Aethaperazinum Perphenazine hydrochloride*	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{OH} \cdot 2\text{HCl}$ 2-хлор-10-[3-(1"-η-оксиетилпіперазин- ніл-4")-пропіл]-фенотіазину дигідрохлорид	Cl
Етмозин Aetmozinum Moracizin hydrochlorid*	$\text{O}=\overset{ }{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O}$ 2-карбетоксиаміно-10-(3'-морфоліно- пропіл)-фенотіазину гідрохлорид	$-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$

Отримання. Хлорпромазину гідрохлорид синтезують за схемою:

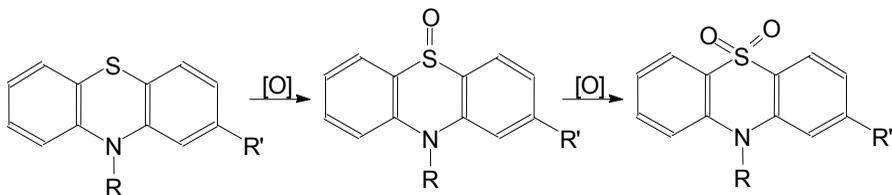


Властивості. Білі або з ледь жовтуватим чи рожевим відтінком кристалічні порошки. Дуже легко або легкокорозинні у воді, легкокорозинні або розчинні в спирті, практично нерозчинні в ефірі. Трифторперазину гідрохлорид гігроскопічний.

Ідентифікація:

1. ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Завдяки наявності атому сульфуру похідні фенотіазину легко окиснюються. Для окиснення фенотіазинів використовують сульфатну кислоту концентровану, бромну воду, кислоту нітратну, феруму (III) хлорид та ін., при цьому утворюються забарвлені продукти. Зазначені реакції малоспецифічні. Продукти окиснення мають червоне, вишнево-червоне, червоно-оранжеве, малинове забарвлення. Залежно від умов утворюється суміш продуктів окиснення: наприклад, 9-S-оксид і 9,9-S-діоксид:



Згідно з ДФУ окиснення проводять кислотою нітратною концентрованою, при цьому прометазину гідрохлорид утворює оранжеве забарвлення та оранжево-червоний осад; трифторперазину гідрохлорид – темно-червоне забарвлення, яке переходить у блідо-жовте.

3. Найбільш специфічним серед перерахованих реактивів є бромна вода, з якою субстанції утворюють:

трифторперазину гідрохлорид – червоне забарвлення (ДФУ);

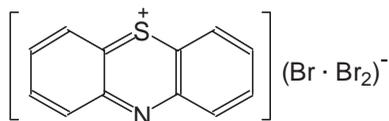
хлорпромазину гідрохлорид – прозорий світло-малиновий розчин;

прометазину гідрохлорид – каламутний темно-вишневий розчин із зависю;

пропазин – прозорий коричнево-червоний розчин;

етмозин – спочатку світло-бузковий, а потім яскраво-фіолетовий розчин.

Вважають, що забарвлені продукти обумовлені утворенням пербромпохідних фенотіазину:



4. З кислотою сульфатною концентрованою утворюють:
хлорпромазину гідрохлорид – малинове забарвлення;

прометазину гідрохлорид – червоне або червоно-оранжеве забарвлення;

пропазин – червоно-оранжеве забарвлення.

5. Трифторперазину гідрохлорид згідно з ДФУ ідентифікують за температурою плавлення maleату, яка повинна бути близько 192 °С.

6. Хлористоводневі солі дають характерні реакції на хлориди.

7. Похідні фенотіазину за рахунок наявності третинних атомів гетероциклічного нітрогену утворюють осадки із загальноалкалоїдними реактивами.

8. Реакція осадження основ з розчинів лікарських речовин під дією натрію гідроксиду. Осади відфільтровують, а у фільтраті визначають хлориди.

9. Сульфур у фенотіазиновому циклі визначають після мінералізації (суміш натрію карбонату і натрію нітрату) розчином барію хлориду.

Випробування на чистоту. При дослідженні доброякісності субстанцій визначають вихідні продукти синтезу: фенотіазин, 2-хлорфенотіазин, а також органічні домішки.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$ (ДФУ).

2. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують кислотою перхлоратною (хлорною) в присутності меркурію (II) ацетату. Як індикатори використовують: у середовищі ацетону – метиловий оранжевий; у середовищі льодяної оцтової кислоти – кристалічний фіолетовий.

3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, стехіометричне відношення залежить від кількості молекул зв'язаної кислоти.

4. Визначення нітрогену після мінералізації кислотою сульфатною (розчин аміназину для ін'єкцій).

5. Цериметрія.

6. Йодометрія, йодохлорометрія.

7. Спектрофотометрія.

8. Фотоколориметрія.

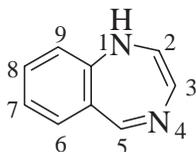
Зберігання. З урахуванням їх гігроскопічності і здатності легко окиснюватися – у банках із темного скла, щільно закритих пробками, залитих парафіном, у сухому, захищеному від світла місці.

Необхідно суворо дотримуватися техніки безпеки при роботі з лікарськими речовинами похідними фенотіазину, тому що вони легко проникають в організм через дихальні шляхи, шкіру і слизові оболонки, викликаючи при цьому алергічні реакції (сверблячку, набряки, зниження артеріального тиску). **Працювати під тягою, в гумових рукавичках! Руки мити холодною водою, злегка підкисленою (без мила).**

Застосування. Похідні фенотіазину мають більш або менш виражену нейролептичну і седативну дію. Застосовують їх для лікування психічних захворювань; дипразин – антигістамінний засіб. Похідні фенотіазину, що мають ацильний замісник у положенні 10 (етмозин), використовують як спазмолітичні й антиаритмічні засоби.

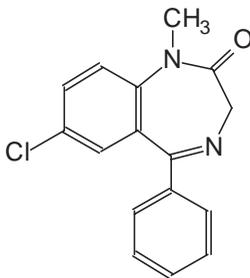
Лікарські засоби – похідні бензодіазепіну

Бензодіазепін – гетероциклічна система, що включає ядро бензолу і семичленний гетероцикл – 1,4-діазепін:



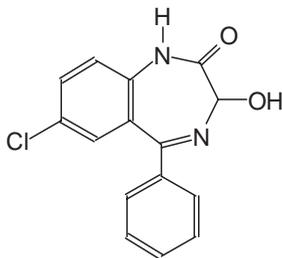
Похідні бензодіазепіну мають транквілізуючу (заспокійливу) дію.

Діазепам (Diazepamum) (ДФУ) Sibazonum, Seduxen, Valium



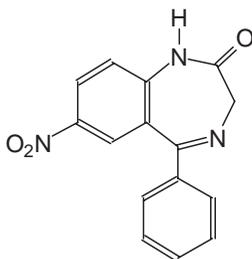
7-Хлор-1-метил-5-феніл-2,3-дигідро-1H-1,4-бензодіазепін-2-он

Оксазепам (Oxazepam) (ДФУ)
Nozepamum, Tazepam



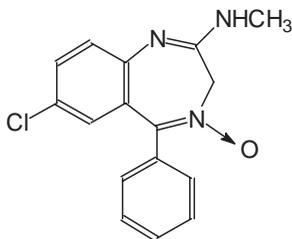
7-Хлор-3-гідрокси-5-феніл-1,3-дигідро-2H-1,4-бензодіазепін-2-он

Нітразепам (Nitrazepamum) (ДФУ)
Radedorm, Eunoclin



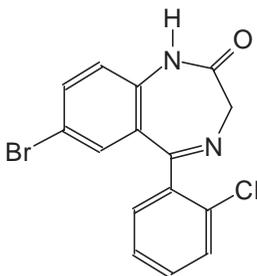
7-Нітро-5-феніл-1,3-дигідро-2H-1,4-бензодіазепін-2-он

Хлозепід (Chlozepidum)
Chlordiazepoxide*
Elenium
Librium



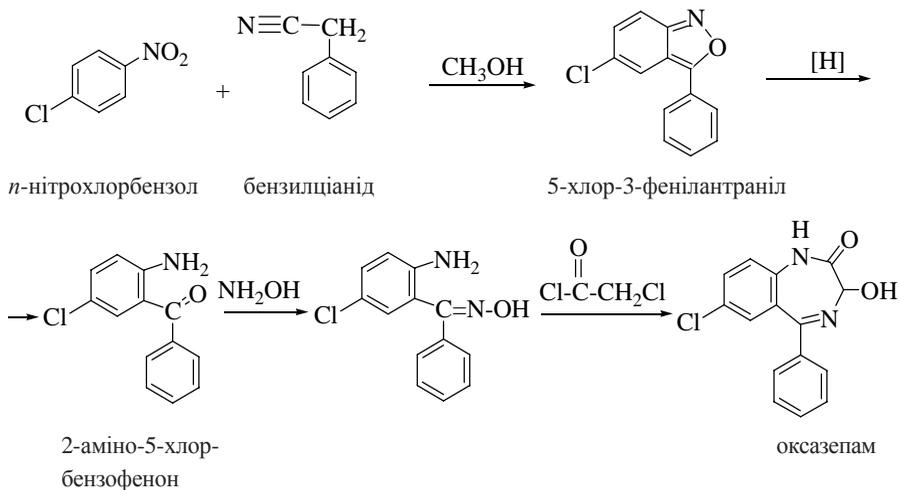
7-Хлор-2-метиламіно-5-феніл-3H-1,4-бензодіазепіну-4-оксид

Феназепам (Phenazepamum) Phenazepam



7-Бром-2,3-дигідро-5-(*o*-хлорфеніл)-1*H*-1,4-бензодіазепін-2-он

Отримання. Синтез похідних бензодіазепіну може бути розглянутий на прикладі промислового виробництва оксазепаму:



Властивості. Білі кристалічні порошки з жовтуватим або кремовим відтінком. Нітразепам має світло-жовте з зеленкуватим відтінком забарвлення. Речовини практично нерозчинні у воді, малорозчинні у спирті. При нагріванні в розчинах мінеральних кислот відбувається гідроліз лікарських речовин цього ряду.

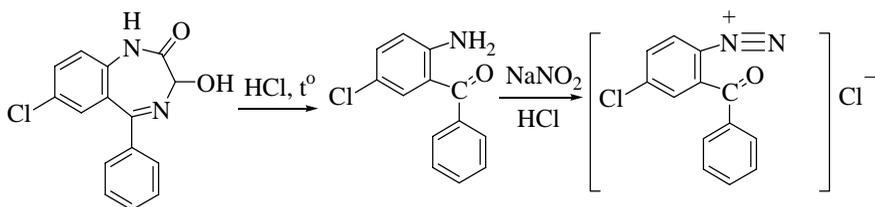
1,4-бензодіазепіни та їх дигідропохідні проявляють слабоосновні властивості за рахунок гетероциклічного нітрогену в положенні 4. Сполуки з лактамним угрупованням –NH–CO– виявляють також слабокислотні властивості, утворюючи солі з лужними металами, тобто вони амфотерні.

Ідентифікація:

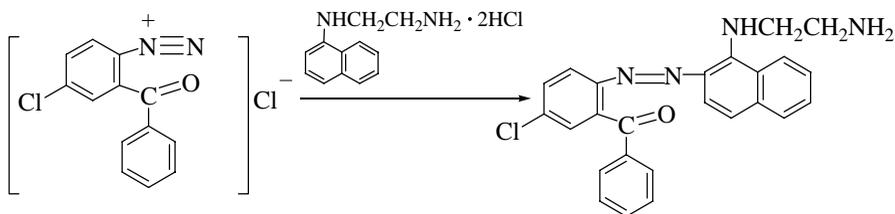
1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (ДФУ).

2. З концентрованими кислотами (H_2SO_4 , HCl , $HClO_4$) похідні бензодіазепіну утворюють забарвлені солі, які флуоресціюють в УФ-світлі (ДФУ).

3. Загальною реакцією на похідні бензодіазепіну, які не містять замісників у положенні 1, є реакція утворення азобарвника після попереднього гідролізу:



ДФУ рекомендує у реакції азосполучення використовувати нафтилендіаміну дигідрохлорид:



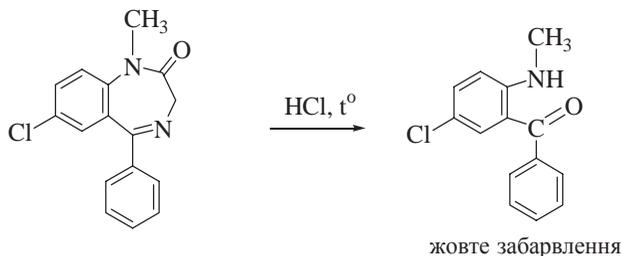
4. Органічно зв'язаний хлор у молекулі діазепаму згідно з ДФУ взначають після мінералізації субстанції дією аргентуму нітратом.

5. Наявність гетероциклічного нітрогену зумовлює позитивну реакцію з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

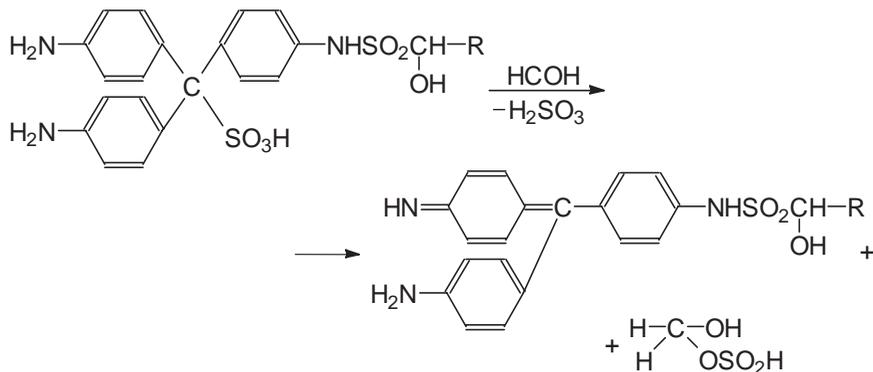
6. Специфічною реакцією для похідних бензодіазепіну є утворення забарвленого в зелений колір плаву при піролізі.

7. Сплавлення з натрію гідроксидом призводить до деструкції молекул похідних бензодіазепіну та виділення амоніаку або метиламіну (діазепам), які виявляють за запахом або за посинінням вологого червоного лакмусового паперу. Оксазепам у цих умовах утворює на стінках пробірки наліт смарагдово-зеленого кольору.

8. Сполуки, які мають замісник у положенні 1 (діазепам), після кислотного гідролізу перетворюються в забарвлені похідні бензофенону:



9. Оксазепам при нагріванні з кислотою фосфорною концентрованою гідролізується з утворенням формальдегіду, який із фуксинсульфітною кислотою дає фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування, $s = 1$ (ДФУ).

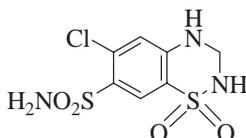
Відомі також спектрофотометричний та фотоколориметричний методи.

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

Застосування. Транквілізатори (засоби, що заспокоїливо впливають на ЦНС і мають снодійний ефект). Нітразепам, крім снодійної, має і протисудомну активність. Тривале застосування призводить не тільки до звикання, але й до пристрасті. Відпускають їх строго за рецептом.

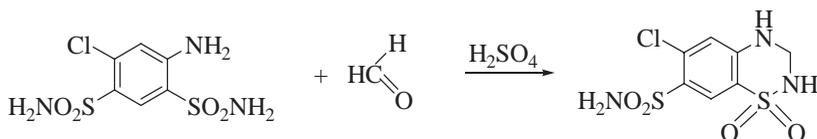
Лікарські речовини – похідні бензотіадіазину

Гідрохлортіазид (Hydrochlorothiazidum) Дихлотіазид



6-Хлор-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазину-7-сульфонаміду
1,1-діоксид

Добування. Отримують конденсацією 6-хлор-4-аміно-1,3-бензолдисульфіаміду із формальдегідом у кислому середовищі:



Властивості. Білий або майже білий кристалічний порошок без запаху. Дуже важко розчинний у воді, розчинний в ацетоні, помірно розчинний у спирті. Розчинний у розведених розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Після кислотного гідролізу субстанції формальдегід, який виділяється, визначають реакцією із хромотроповою кислотою в присутності кислоти сульфатної концентрованої за утворенням фіолетового забарвлення.

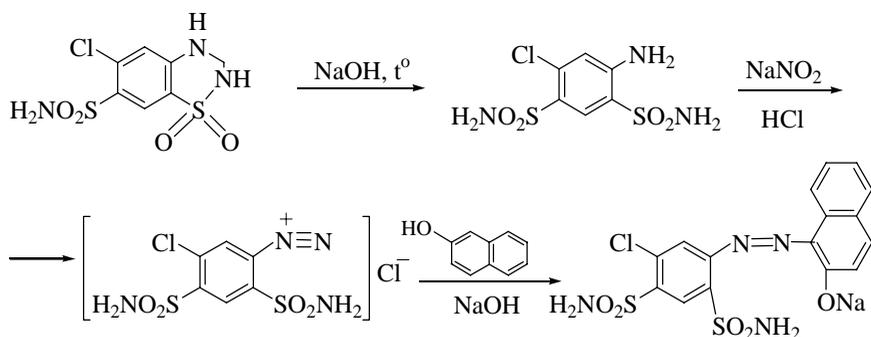
3. Сульфамідну групу визначають за утворенням зеленкувато-блакитного осаду при дії розчином кобальту (II) хлориду на лужний розчин субстанції.

4. При сплавленні з калію гідроксидом виділяється амоніак, який визначають за запахом або посинінням вологого червоного лакмусового паперу.

5. Атом сульфуру визначають після мінералізації до сульфатів дією кислоти нітратної концентрованої.

6. Дихлотіазид під дією кислоти сульфатної концентрованої набуває пурпурового забарвлення.

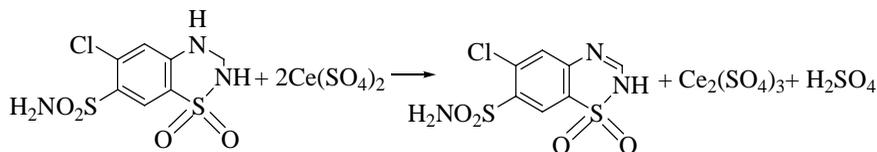
7. Після лужного гідролізу субстанція дає реакцію на первинні ароматичні аміни:



Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія в неводному середовищі. Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі диметилсульфоксиду потенціометрично або розчином натрію метилату в середовищі піридину або 1-бутиламіну (індикатор – розчин азофіолетового в бензолі).

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

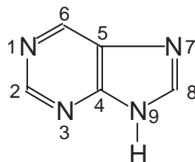


Зберігання. У добре закупорених склянках, у сухому, захищеному від світла місці.

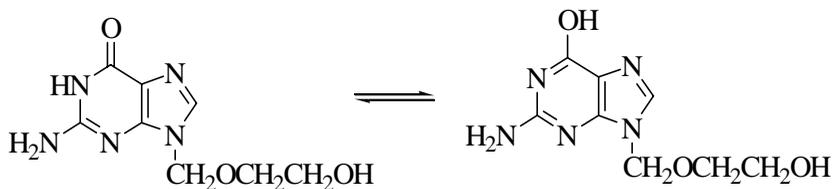
Застосування. Діуретичний засіб з гіпотензивним ефектом.

Лікарські речовини – нуклеозиди пурину

Пурин – конденсована гетероциклічна система, що складається з двох циклів – піримідину та імідазолу:

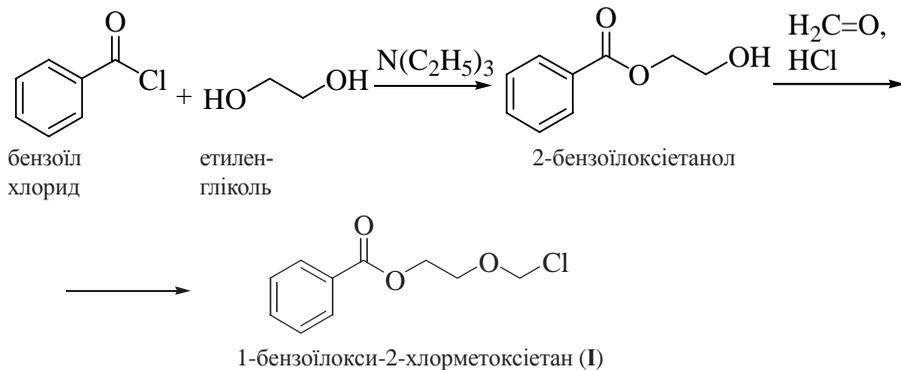


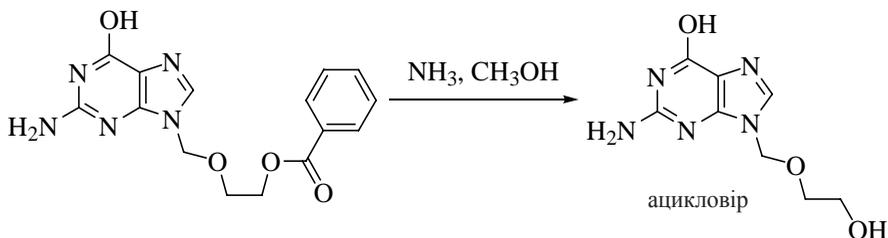
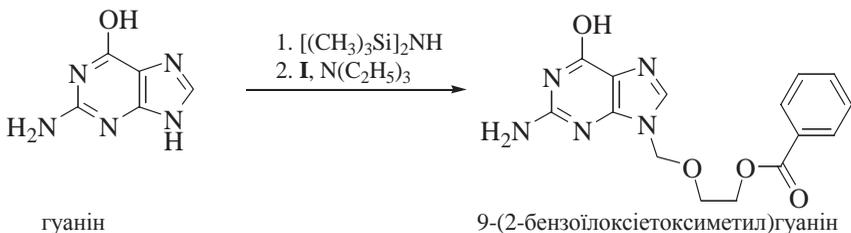
Ацикловір (Aciclovirum) (ДФУ)



2-аміно-9-[(2-гідроксіетокси)метил]-1,9-дигідро-6*H*-пурін-6-он

Добування: Здійснюють за такою схемою:



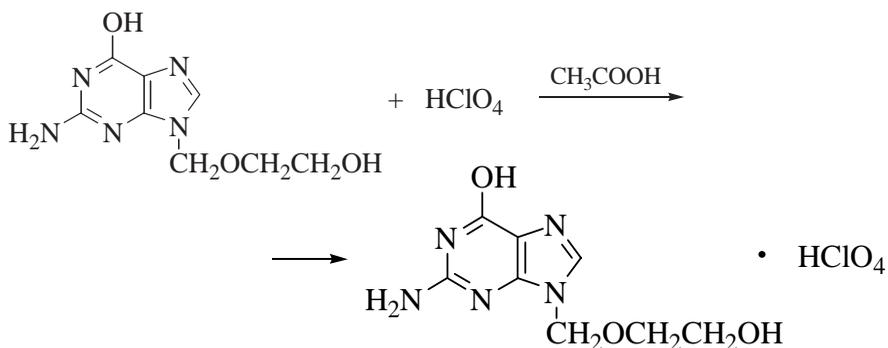


Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Мало розчинний у воді, легкорозчинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний у спирті. Розчиняється у розведених розчинах мінеральних кислот і гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація:

Інфрачервоний спектр субстанції повинен відповідати ІЧ-спектру ФСЗ ацикловіру.

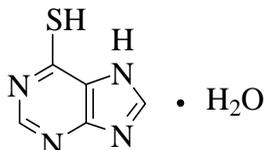
Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують розчином кислоти хлорної потенціометрично, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



Зберігання. У добре закупореній тарі.

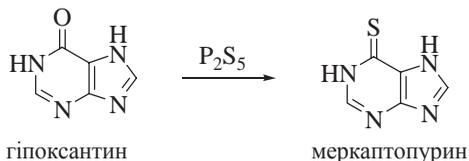
Застосування. Протівірусний засіб. Застосовується при інфекціях шкіри та слизових оболонок, викликаних вірусами *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, а також для профілактики інфекцій, викликаних вірусами *Herpes simplex* у хворих зі зниженим імунітетом.

Меркаптопурин (Mercaptopurinum) (ДФУ)



7H-пурин-6-тіол

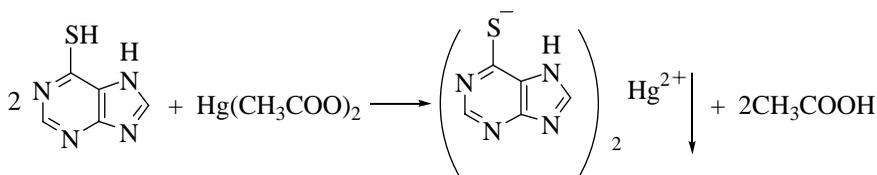
Отримання: Відбувається за такою схемою:



Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору. Практично не розчинний у воді і ефірі, мало розчинний у 96 %-ному спирті. Розчиняється в розчинах гідроксидів лужних металів.

Ідентифікація:

1. УФ-спектроскопія.
2. При додаванні до нагрітого спиртового розчину субстанції насиченого спиртового розчину ртутію (II) ацетату утворюється осад білого кольору; плюмбуму (II) ацетату – жовтого кольору:

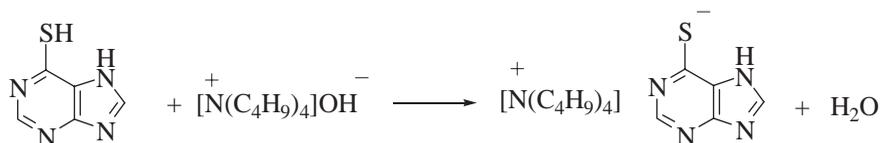


3. Лужний розчин субстанції із розчином натрію нітропрусиду утворює жовто-зелене забарвлення, яке при підкисленні переходить у темно-зелене.

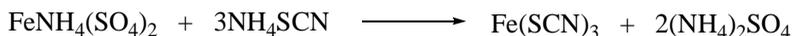
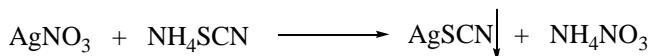
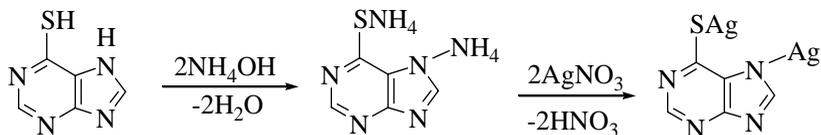
4. При дії на амоніачний розчин субстанції розчинами купруму (II) хлориду і гідроксиламіну гідрохлориду утворюється оранжево-жовтий осад.

Кількісне визначення:

1. Алкаліметрія у неводному середовищі (ДФУ). Титрують розчином тетрабутиламонію гідроксиду в середовищі ДМФА потенціометрично, $s = 1$:



2. Аргентометрія за Фольгардом, $s=1/2$:

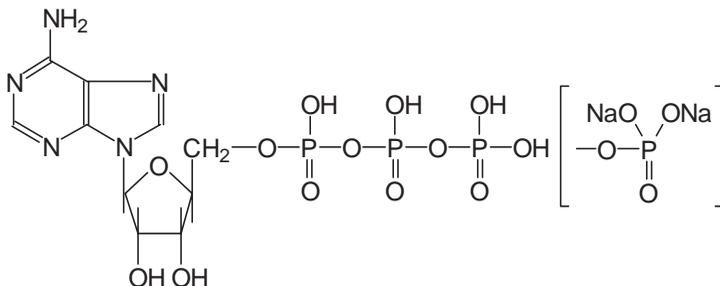


3. Меркуриметрія, зворотне титрування. Додають надлишок титрованого розчину меркурію (II) нітрату, який осаджує меркурію меркаптопуринат. Після фільтрації надлишок меркурію (II) нітрату відтитрують розчином амонію тиоціанату, індикатор феруму (III) амонію сульфат.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Застосовують для лікування онкологічних захворювань, таких як гострий лейкоз, а також для профілактики і лікування нейролейкемії.

Кислота аденозинтрифосфорна
(Acidum adenosintriphosphoricum) АТФ
Fosfobion



Аденозин-5'-трифосфорна кислота або трифосфорний ефір
 9-β-D-рибофуранозиду

АТФ – природна складова частина тканин організму людини і тварин, утворюється при реакціях окиснення і в процесі гліколітичного розщеплення вуглеводів. Бере участь у багатьох процесах обміну речовин.

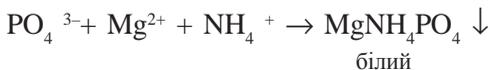
Властивості. Білий кристалічний гігроскопічний порошок. Для медичного застосування випускається розчин натрію аденозинтрифосфату 1 %-ний для ін'єкцій (*Solutio Natrii adenosintriphosphatis 1 % pro injectionibus*) – безбарвна або злегка жовтувата рідина з рН = 7,0–7,3.

Ідентифікація:

1. Залишок рибози виявляють, діючи на речовину розчином феруму (III) хлориду в кислоті хлористоводневій концентрованій і розчином орцину. Після нагрівання на киплячому водяному нагрівнику протягом 20 хвилин суміш набуває зеленого забарвлення.

2. Іон натрію визначають за забарвленням полум'я в жовтий колір;

3. Фосфати виявляють при нагріванні речовини на водяному нагрівнику з магnezіальною сумішшю:



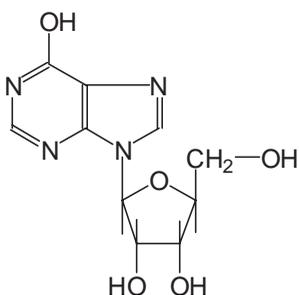
Випробування на чистоту. Виявляють наявність домішок інших похідних пурину.

Кількісне визначення натрію аденозинтрифосфату двозаміщеного проводять спектрофотометрично після попереднього відділення хроматографічним методом домішок аденозину, аденозинмонофосфату і аденозиндифосфату.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

Застосування. При дистрофії й атрофії м'язів, спазмах периферичних судин, при хронічній коронарній недостатності у вигляді 1 %-ного розчину.

Рибоксин (Riboxinum)



9-β-D-рибофуранозилгіпоксантин

Властивості. Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок, гіркий на смак, без запаху. Повільно і важко розчиний у воді, малорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі і хлороформі.

Ідентифікація:

1. ІЧ- та УФ-спектроскопія.
2. Залишок рибози визначають так само, як і в АТФ.
3. Питоме обертання: від -47 до -54° (1 %-ний водний розчин).

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометричним методом.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. При ішемічній хворобі серця, хронічній коронарній недостатності, інфаркті міокарда, міокардіодистрофії, порушеннях ритму, пов'язаних із застосуванням серцевих глікозидів. Призначають також при захворюваннях печінки.

Біологічно активні сполуки природного походження та їх синтетичні аналоги

Лікарські речовини з групи алкалоїдів

Алкалоїди – велика група органічних нітрогеновмісних речовин основного характеру, головним чином рослинного походження, рідше тваринного, які не є продуктами розпаду білків і проявляють активну біологічну дію.

Більшість алкалоїдів за хімічною будовою є похідними різноманітних нітрогеновмісних гетероциклів і належать до третинних амінів.

Переважна частина алкалоїдів – тверді кристалічні речовини, безбарвні, без запаху, гіркі на смак. Деякі алкалоїди у вигляді основ – рідини, які мають сильний неприємний запах (колхіцин, нікотин, фізостигмін). Серед алкалоїдів багато оптично активних речовин.

Алкалоїди-основи малорозчинні або практично нерозчинні у воді і добре розчинні в різноманітних органічних розчинниках: спирті, ефірі, бензолі та ін.

Солі алкалоїдів, як правило, розчинні у воді і малорозчинні в органічних розчинниках. Виняток становить спирт, який розчиняє багато солей алкалоїдів. Однак основи кофеїну, ефедрину, пілокарпіну розчинні у воді, а деякі солі – кокаїну гідрохлорид та інші – розчинні у хлороформі.

Для виділення алкалоїдів з рослинної сировини використовують такі методи:

1. Виділення у вигляді солей.
2. Виділення у вигляді основ.

Більшість рослин містять не один, а декілька алкалоїдів. Розділення виділеної суми алкалоїдів проводять такими методами:

1. Дробної перегонки під вакуумом.
2. За різною розчинністю алкалоїдів – солей та основ.
3. За різною силою основності алкалоїдів.
4. На основі особливості хімічних властивостей.

5. За різною здатністю до адсорбції (хроматографія).

6. Метод протиточного розподілення.

Для ідентифікації алкалоїдів використовують загальні, групові й специфічні реакції.

Загальні реакції проводять із загальноалкалоїдними осаджувальними і спеціальними реагентами.

Загальні осадкові реакції ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ давати прості або комплексні солі з різноманітними, частіше комплексними кислотами, солями важких металів та ін. Ці продукти, як правило, нерозчинні у воді, тому реагенти називають осаджувальними.

Загальноалкалоїдні осаджувальні реагенти:

1. Реагент Люголя, Вагнера, Бушарда (розчини йоду в калію йодиді різної концентрації).
2. Реагент Драгендорфа (розчин бісмуту йодиду в калію йодиді).
3. Реагент Майєра (розчин ртуті (II) йодиду в калію йодиді).
4. Реагент Марме (розчин кадмію йодиду в калію йодиді).
5. Реагент Зонненштейна – фосфорно-молібденова кислота $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – дуже чутливий реагент на алкалоїди. Він дає аморфні осадки жовтуватого кольору, які через деякий час набувають синього або зеленого забарвлення (внаслідок відновлення молібденової кислоти).
6. Реагент Шейблера – фосфорно-вольфрамова кислота $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
7. Реагент Бертрана – кремній-вольфрамова кислота $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.
8. Свіжоприготований 5 %-ний розчин таніну.
9. Насичений розчин пікринової кислоти.

Перераховані реагенти утворюють осадки не з усіма алкалоїдами, тому при визначеннях не можна обмежуватися 1–2 пробами, а необхідно провести реакцію не менш, ніж з 4–5 реагентами.

Аналітичне значення має сума негативних і позитивних результатів цих реакцій, оскільки з загальноалкалоїдними реагентами можуть давати осадки й інші нітрогеномісні органічні речовини.

Для алкалоїдів також характерні кольорові реакції зі спеціальними реагентами, в основі яких лежать такі хімічні перетворення: відщеплен-

ня води; окиснення; відщеплення води і окиснення одночасно; конденсація з альдегідами в присутності водовіднімаючих речовин.

Спеціальні реактиви:

1. Концентрована кислота сульфатна.
2. Концентрована кислота нітратна.
3. Реактив Ермана (суміш кислот сульфатної і нітратної концентрованих).
4. Реактив Фреде (розчин амонію молібдату в кислоті сульфатній концентрованій).
5. Реактив Маркі (розчин формальдегіду в кислоті сульфатній концентрованій).
6. Реактив Вазіцкі (розчин *n*-диметиламінобензальдегіду в кислоті сульфатній концентрованій).

Для деяких алкалоїдів ці реакції можуть бути специфічними; проводять їх з кристалічними речовинами у фарфорових чашках.

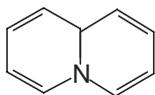
Для кількісного визначення алкалоїдів використовують:

1. Метод ацидиметрії в неводному середовищі – для кількісного визначення як солей, так і основ.
2. Методи кислотно-основного титрування:
 - а) ацидиметрія, пряме титрування основ кислотами;
 - б) зворотна ацидиметрія – для визначення основ;
 - в) алкаліметрія – титрування спирто-водних розчинів солей алкалоїдів у присутності 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично;
 - г) алкаліметрія – титрування солей алкалоїдів лугом у водно-спиртовому середовищі в присутності фенолфталеїну (з використанням або без використання органічного розчинника, який не змішується з водою, для екстракції основи алкалоїда);
 - д) алкаліметрія за замісником.
3. Гравіметричний метод.
4. Методи, що ґрунтуються на індивідуальних хімічних властивостях алкалоїдів.
5. Фізико-хімічні методи.

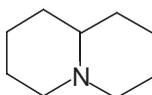
Алкалоїди можна класифікувати за філогенетичною ознакою, об'єднуючи сполуки, виділені з одного роду рослин.

Найрозповсюдженішою є хімічна класифікація, в основу якої покладено характер скелета молекули алкалоїда. Розрізняють:

1. Алкалоїди – похідні хінолізину (1) і хінолізидину (2) (цитизин, пахікарпін):

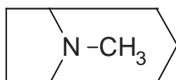


1

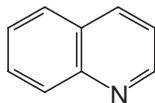


2

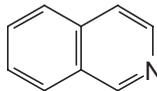
2. Алкалоїди – похідні тропану (атропін, гіосціамін, скополамін, кокаїн):



3. Алкалоїди – похідні хіноліну (хінін) (1) і ізохіноліну (опійні алкалоїди) (2):

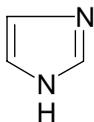


1

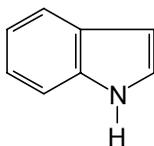


2

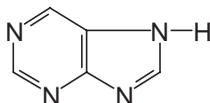
4. Алкалоїди – похідні імідазолу (пілокарпін):



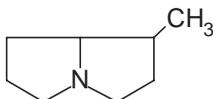
5. Алкалоїди – похідні індолу (гармін, стрихнін, резерпін):



6. Алкалоїди – похідні пурину (кофеїн, теобромін, теофілін):



7. Алкалоїди – похідні 1-метилпіролізидину (платифілін)

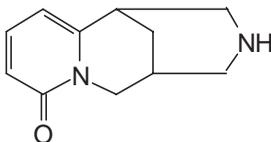


8. Алкалоїди з екзоциклічним азотом (сферофізин, ефедрин).

Алкалоїди – похідні хінолізину і хінолізидину

Алкалоїди, похідні хінолізину і хінолізидину, широко розповсюджені в рослинному світі й зустрічаються, зокрема, в рослинах сімейств *Fabaceae*, *Euphorbiaceae*, *Nymphaeaceae*, *Lycopodiaceae*. Представниками цієї групи алкалоїдів є цитизин і пахікарпін.

Цитизин (Cytisinum)



Можна розглядати як похідну 1,2,3,4-тетрагідрохінолізону-6, конденсованого з піперидином. Виділений з насіння рокитника і термопсиса.

Властивості. Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, спирті, хлороформі.

Ідентифікація:

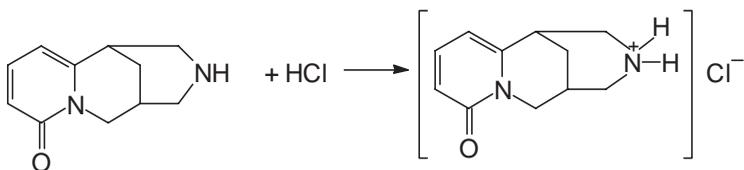
1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, питома обертання.

2. Реакція нітрування ароматичного кільця з подальшим відновленням нітрогрупи до аміногрупи й утворенням азобарвника.

3. З розчином кобальту (II) нітрату – осад блакитно-зеленого кольору.

4. З розчином феруму (III) хлориду – червоне забарвлення, яке зникає при додаванні води.

Кількісне визначення. Ацидиметрія у водному середовищі, пряме титрування, індикатор – метиловий червоний, $s = 1$:

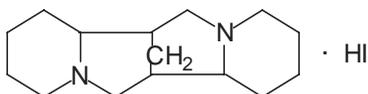


Зберігання. Оберегають від дії вологи.

Застосування. Стимулятор дихання і кровообігу.

Із цитизину виготовляють 0,15 %-ний водний розчин для ін'єкцій – цититон.

Пахікарпіну гідроїодид (*Pachycarpini hydroiodidum*)



d-Спартеїну гідроїодид

Пахікарпін міститься в надземних частинах софори товстоплідної.

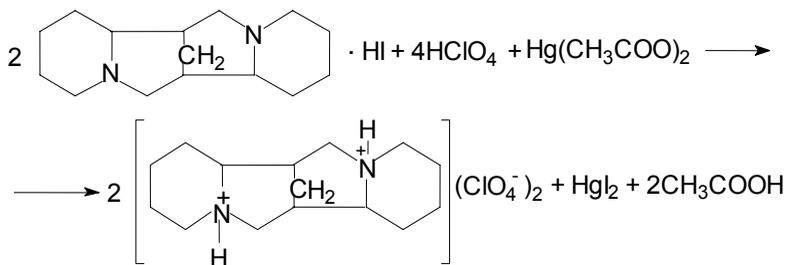
Властивості. Білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у хлороформі, розчинний у спирті і воді, важкорозчинний в ефірі й ацетоні.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на йодиди.
2. Виділення основи пахікарпіну, яку ідентифікують:
 - а) за утворенням пікрату пахікарпіну (температура плавлення);
 - б) за реакцією взаємодії на фільтрувальному папері з парами бромю і амоніаку – після нагрівання з'являється рожеве забарвлення.
3. З лужним розчином натрію нітропрусиду – червоно-коричневий дрібнокристалічний осад, який розчиняється в надлишку кислоти хлористоводневої.

4. Питоме обертання від $+8,6^\circ$ до $+9,6^\circ$ (7 %-ний розчин у спирті).

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1/2$:



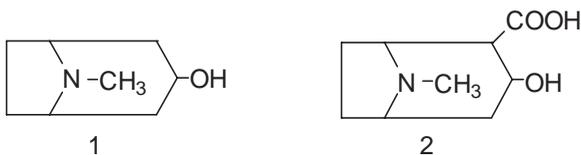
2. Аргентометрія, метод Фаянса, індикатор – натрію еозинат, $s = 1$.
3. Алкаліметрія в спиртовому середовищі за тимолфталейном, $s = 1$.
4. Фотоколориметрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Гангліоблокатор; засіб, який стимулює мускулатуру матки.

Алкалоїди – похідні тропану

Тропан – біциклічна конденсована система, яка складається з піперидинового і піролідинового циклів. Він є основою ряду алкалоїдів та їх структурних аналогів. За хімічною будовою ці сполуки поділяють на дві групи: похідні спирту тропіну (1) і похідні тропін-2-карбонової кислоти – екгоніну (2):

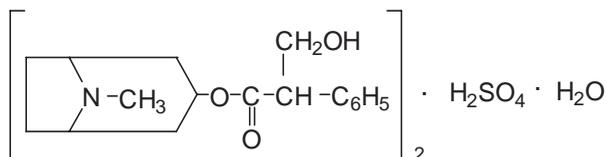


Тропанові алкалоїди групи тропіну

Алкалоїди тропанового ряду містяться в рослинах сімейства пасльонових (беладонна, дурман, блекота й ін.).

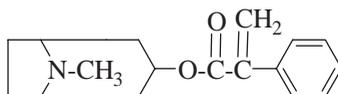
Основними представниками алкалоїдів групи тропану є рацемічний атропін, його лівообертальний ізомер – гіосціамін – та епоксидований аналог гіосціаміну – скополамін.

Атропіну сульфат (Atropini sulfas) (ДФУ)



Біс(1R,3r,5S)-3-[(RS)-(3-гідрокси-2-фенілпропіоніл)окси]-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октану сульфат

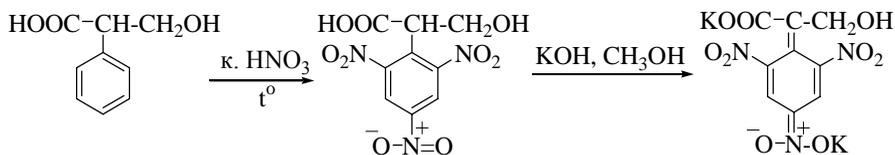
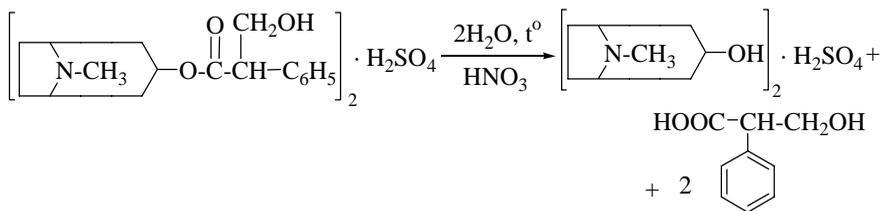
Атропін уперше виділено в 1833 році з беладонни. Однак у рослинах міститься лівообертальний ізомер гіосціамін і лише сліди атропіну. Атропін утворюється з гіосціаміну в результаті рацемізації при температурі 114–116 °С при вищій температурі утворюється апоатропін, який не має фармакологічної активності атропіну:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже легко розчинний у воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія і оптичне обертання.
2. За температурою плавлення пікрату атропіну.
3. Реакція Віталі – Морена – групова реакція на похідні тропової кислоти. До субстанції у фарфоровій чашці додають кислоту нітратну димлячу й випаровують досуха – утворюється полінітросполука жовтого кольору, яку розчиняють в ацетоні й додають спиртовий розчин калію гідроксиду – з'являється фіолетове забарвлення:



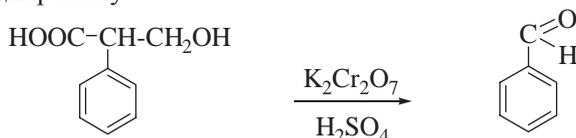
4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

5. Субстанція дає загальну реакцію на алкалоїди – реакція з розчином калію йодбісмутату в кислому середовищі; утворюється оранжево-червоний осад.

6. Нефармакопейні реакції:

а) визначення температури плавлення основи атропіну (115–117 °С) після осадження розчином амоніаку;

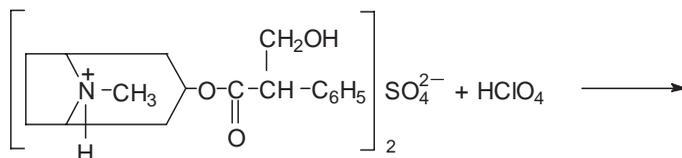
б) утворення бензальдегіду (запах гіркого мигдалю) при нагріванні атропіну з кислотою сульфатною концентрованою в присутності кристалика калію дихромату:

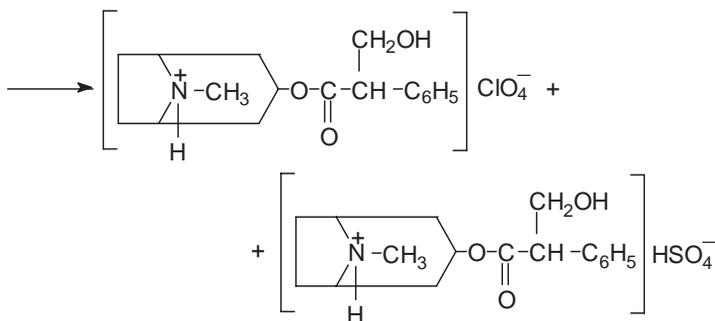


Випробування на чистоту. Сторонні алкалоїди і продукти розкладання визначають методом тонкошарової хроматографії, спектрофотометрично.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$:





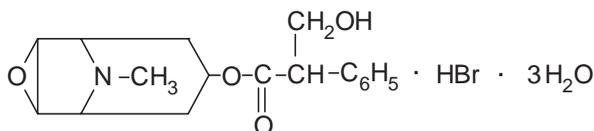
2. Алкаліметрія у спирто-хлороформному середовищі, $s = 1/2$.

3. Фотоколориметрія за реакцією з пікриною кислотою.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

Скополаміну гідробромід (Scopolamini hydrobromidum)



Скопінового естеру(-)-тропової кислоти гідробромід, тригідрат

Властивості. Безбарвні прозорі кристали або білий кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на броміди.

1. Реакція Віталі – Морена (на тропову кислоту).

2. Визначення температури плавлення (192–196 °С) і питомого обертання: від -22° до -26° (5 %-ний водний розчин).

Випробування на чистоту. При дослідженні чистоти визначають апоатропін, апоскополамін та інші відновлюючі речовини за реакцією з 0,1 М розчином калію перманганату – рожеве забарвлення не повинне зникати протягом 5 хв. Сторонні алкалоїди визначають додаванням розчину амоніаку – не повинно бути помутніння.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Аргентометрія за методом Фаянса в оцтовокислом середовищі, індикатор – бромфеноловий синій, $s = 1$.

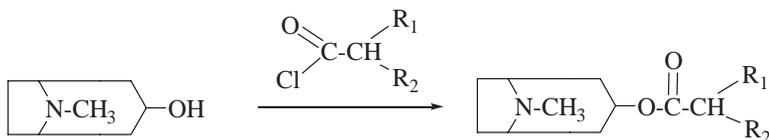
Зберігання. У закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Холінолітичний засіб.

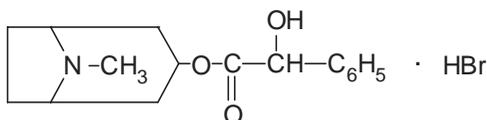
Синтетичні аналоги атропіну

Атропін і скополамін – цінні лікарські сполуки, але вони недостатньо вибіркові й проявляють побічну дію. В процесі пошуку нових біологічно активних сполук тропанового ряду були синтезовані естери тропіну з мигдалевою й дифенілоцтовою кислотами – гоматропін і тропацин.

Здобування синтетичних аналогів тропанових алкалоїдів здійснюють взаємодією тропіну з відповідною кислотою або її хлорангідридом:



Гоматропіну гідробромід (Homatropini hydrobromidum)



Тропінового естеру мигдалевої кислоти гідробромід

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на **броміди**.
2. З розчином йоду – бурий осад періодиду.
3. З розчином калію гідроксиду – білий осад, розчинний у надлишку реактиву.

4. Основа гоматропіну при нагріванні зі спиртовим розчином меркурію (II) хлориду дає жовте забарвлення, яке переходить у цегляно-червоне (відмінність від більшості алкалоїдів, за винятком атропіну і гіосціаміну).

5. Субстанція на відміну від інших алкалоїдів не дає реакції Віталі – Морена.

Кількісне визначення:

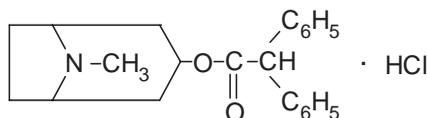
1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі в присутності хлороформу, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Холінолітичний (мідріатичний) засіб. Застосовують у вигляді очних крапель.

Тропацин (Tropacinum)



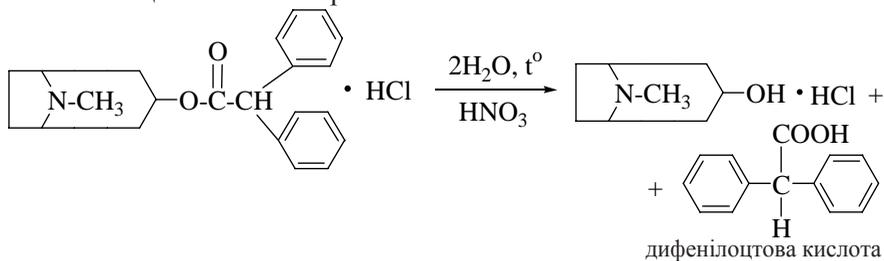
Тропінового естеру дифенілоцтової кислоти гідрохлорид

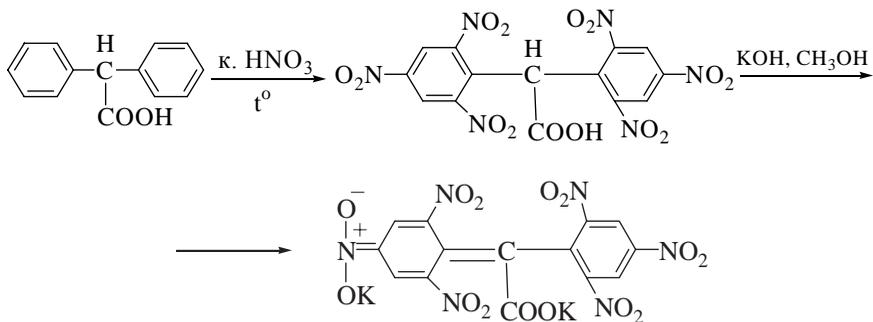
Добування. Взаємодією тропіну з хлорангідридом дифенілоцтової кислоти.

Властивості. Білий або з ледь кремовим відтінком кристалічний порошок. Легкорозчинний у воді, спирті й хлороформі, практично нерозчинний в ефірі та бензолі.

Ідентифікація:

1. Реакція Віталі – Морена:





2. Субстанція дає реакції на хлориди.

3. Визначення температури плавлення (212–216 °С).

Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

Тропацін у таблетках визначають аргентометрично за методом Фольгарда, $s = 1$.

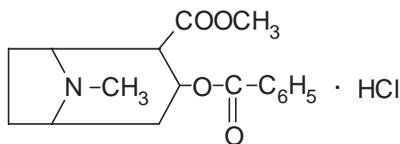
Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Холінолітичний, протипаркінсонічний засіб.

Тропанові алкалоїди групи екгоніну

Похідні екгоніну, зокрема кокаїн, виділено з листя кокаїнового куща. Окрім кокаїну, сировина містить також близькі до нього за будовою супутники – цинамілкокаїн і α - та β -труксиліни, а також деякі інші алкалоїди, які відрізняються від кокаїну характером органічних кислот. Супутні алкалоїди можна гідролізувати до екгоніну, а потім синтезувати кокаїн.

Кокаїну гідрохлорид (Cocaini hydrochloridum)



Метилового естеру бензоїлекгоніну гідрохлорид

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.
2. Алкаліметрія в присутності спирту і хлороформу, $s = 1$.
3. Йодометрія, зворотне титрування, $s = 1$.

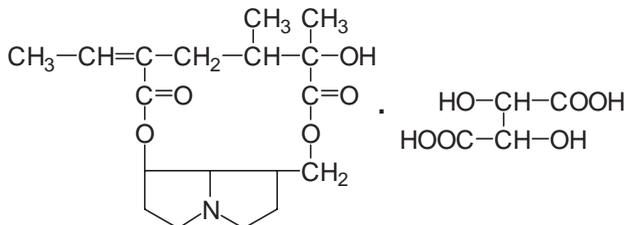
Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, в захищеному від світла місці.

Застосування. Місцевоанестезуючий засіб.

Алкалоїди – похідні піролізидину

Платифілін і його супутник сенецифілін, які є похідними 1-метилпіролізидину, були виділені в 1935 році О. П. Ореховим і Р. А. Коноваловою з коренів і трави хрестовника широколистоного.

Платифіліну гідротартрат (Platyphyllini hydrotartras)



Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний у спирті, практично нерозчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на тартрати із солями калію – утворюється білий кристалічний осад.
2. З реактивом Майєра утворює білий осад.
3. З β -нафтолом в присутності кислоти сульфатної концентрованої при нагріванні з'являється зелене забарвлення.
4. За реакцією утворення феруму (III) гідроксамату червоного кольору (естерна група).

5. Питоме обертання: від -38° до -40° (5 %-ний водний розчин).

Випробування на чистоту. Сенцифілін – недопустима домішка: не повинно бути помутніння при додаванні 5 %-ного розчину амоніаку.

Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = 1/2$.

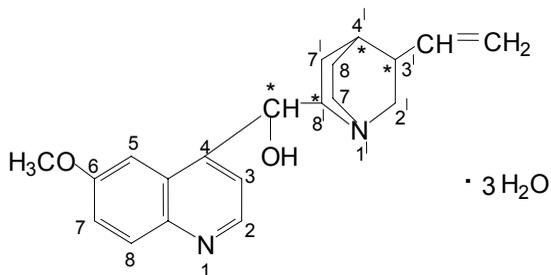
3. Фотоколориметрія – визначення платифіліну гідротартрату в розчині для ін'єкцій і таблетках за реакцією з тропеоліном 000-II.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Холінолітичний (спазмолітичний, мідріатичний) засіб.

Алкалоїди – похідні хіноліну

До цієї групи належать алкалоїди хінної кори – 24 алкалоїди, основним представником яких є хінін:



4-(3'-етеніл-8'-хінуклідилгідроксиметил)-6-метоксихінолін

За хімічними властивостями хінін – це двотретинна нітрогеновмісна основа, яка здатна давати два типи солей:

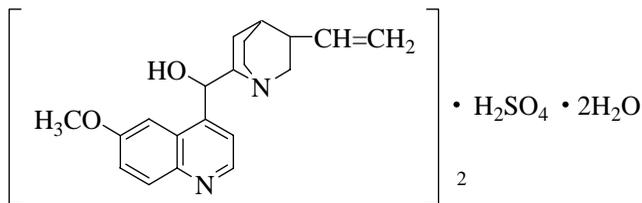
1) з одним еквівалентом кислоти (водні розчини мають нейтральну реакцію);

2) з двома еквівалентами кислоти (розчини мають кислу реакцію).

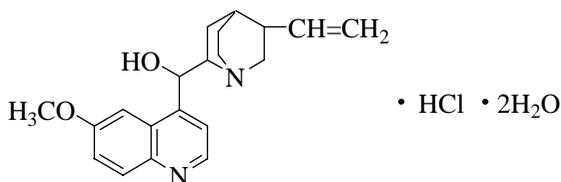
У першу чергу солеутворення перебігає по атому нітрогену хінуклідинового циклу, оскільки він має більшу основність.

У медичній практиці застосовують такі солі хініну: хініну сульфат, хініну гідрохлорид, хініну дигідрохлорид.

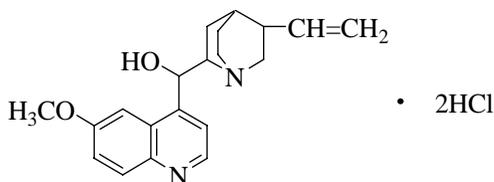
**Хініну сульфат (Chinini sulfas)
Quinini sulfas***



**Хініну гідрохлорид (Chinini hydrochloridum)
Quinini hydrochloridum***



Хініну дигідрохлорид (Chinini dihydrochloridum)

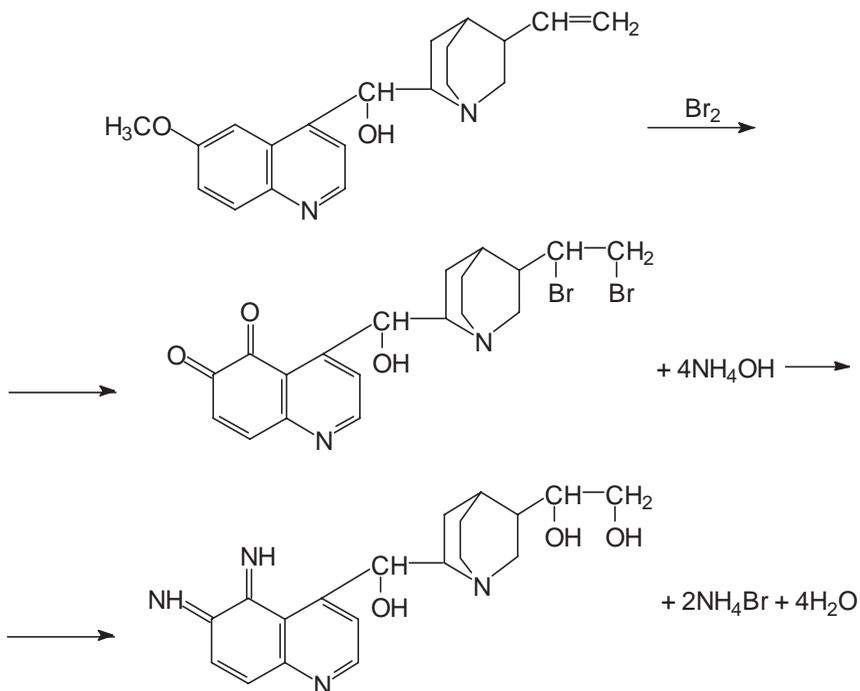


Властивості. Солі хініну – безбарвні кристалічні речовини, без запаху, дуже гіркі на смак. Під дією світла поступово жовтіють. Усі вони є лівообертаючими оптичними ізомерами.

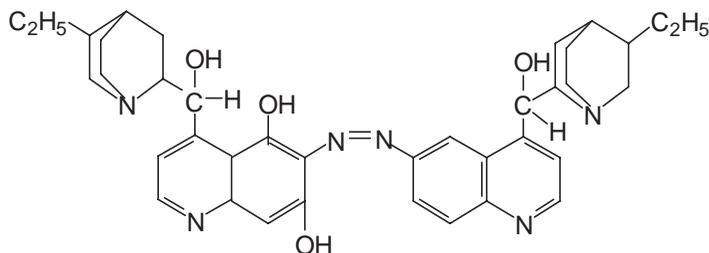
Лікарські речовини відрізняються за розчинністю: хініну дигідрохлорид – дуже легко розчинний; хініну гідрохлорид – розчинний, а хініну сульфат – малорозчинний у воді.

Ідентифікація:

1. Групова реакція – талейохінна проба: до розчину солі хініну додають декілька крапель бромної води й розчин амоніаку – з'являється смарагдово-зелене забарвлення:



У деяких літературних джерелах структуру талейохініну подано інакше:



2. Розчини всіх солей хініну при підкисленні кислотою сульфатною розведеною дають блакитну флуоресценцію в ультрафіолетовому світлі.

3. Розрізнявальні реакції – на аніони відповідних солей: **хлориди** або **сульфати**.

4. Питоме обертання 3 % розчинів солей у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої у перерахунку на суху речовину становить:

хініну дигідрохлориду – 225°;

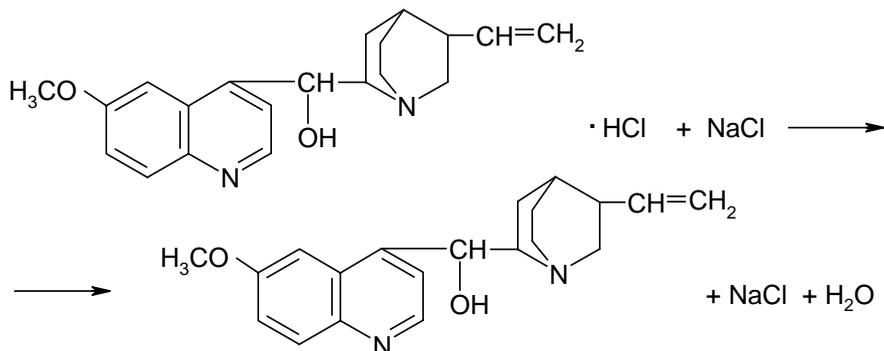
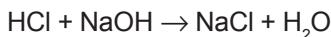
хініну гідрохлориду – 245°;

хініну сульфату – 240°.

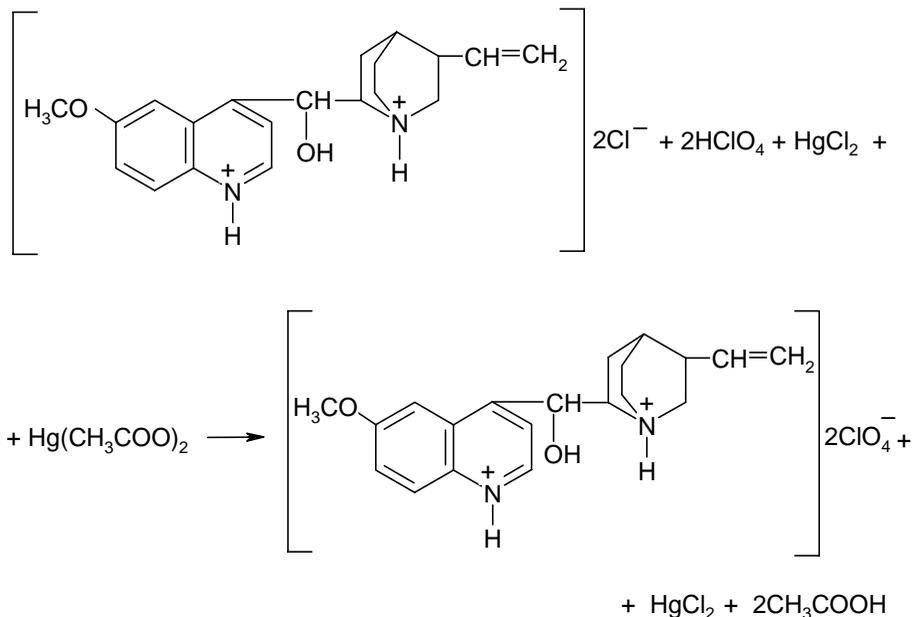
5. При взаємодії спиртового розчину солі, підкисленої кислотою сульфатною, зі спиртовим розчином йоду утворюються характерні (у вигляді листочків) блискучі зелені кристали герепатиту: $((C_{20}H_{24}O_2N_2)_4 \cdot (H_2SO_4)_2 \cdot (HI)_2 \cdot I_4 \cdot 6H_2O)$.

Випробування на чистоту. Специфічною домішкою в хініну гідрохлориді є барій – розчин, підкислений кислотою хлористоводневою, не повинен мутніти впродовж 2 годин після додавання розчину кислоти сульфатної розведеної.

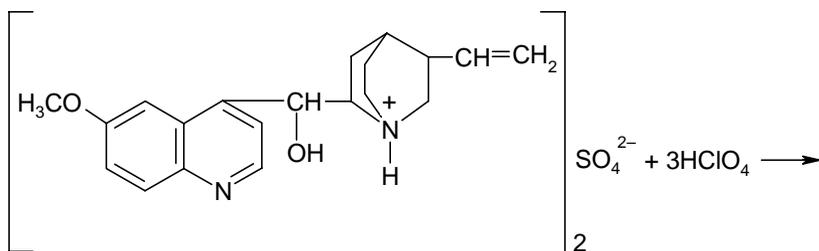
Кількісне визначення солей хініну. 1. Хініну гідрохлорид згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом алкаліметрії у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої потенціометрично. У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування, $s = 1$:

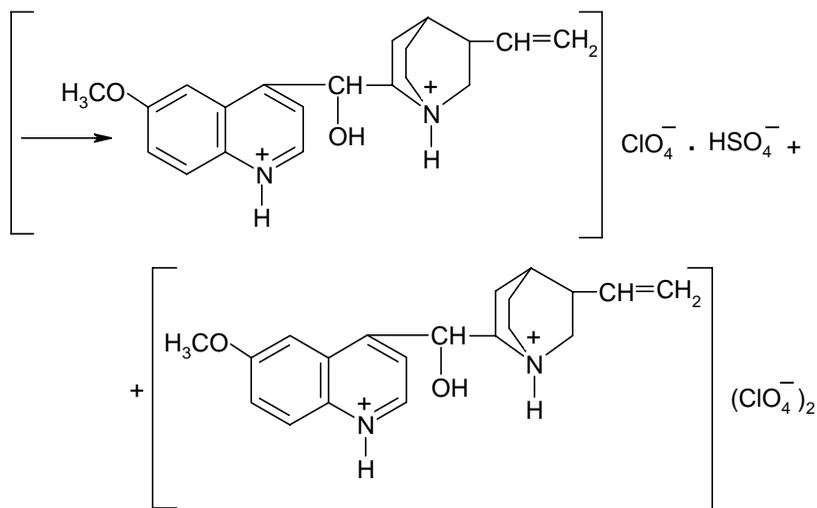


Хініну дигідрохлорид визначають методом ацидиметрії у неводно-му середовищі (суміш кислоти оцтової льодяної та оцтового ангідриду) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1/2$:



Хініну сульфат згідно з вимогами Європейської фармакопеї визначають методом ацидиметрії у неводному середовищі (суміш хлороформу та оцтового ангідриду) потенціометрично, $s = 1/3$:





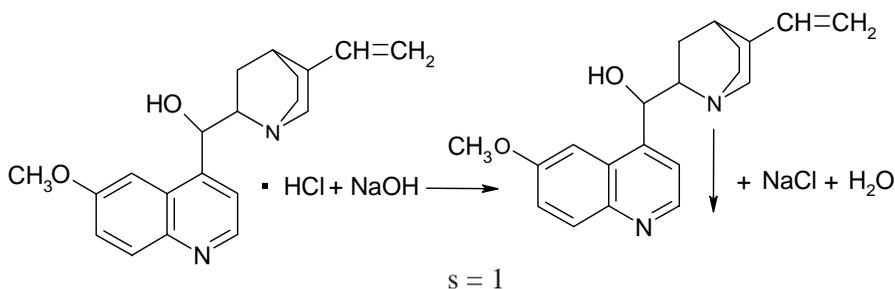
2. Гравіметричний метод, який ґрунтується на осадженні основи хініну натрію гідроксидом, екстрагуванні її хлороформом і зважуванні залишка, отриманого після відгонки хлороформу.

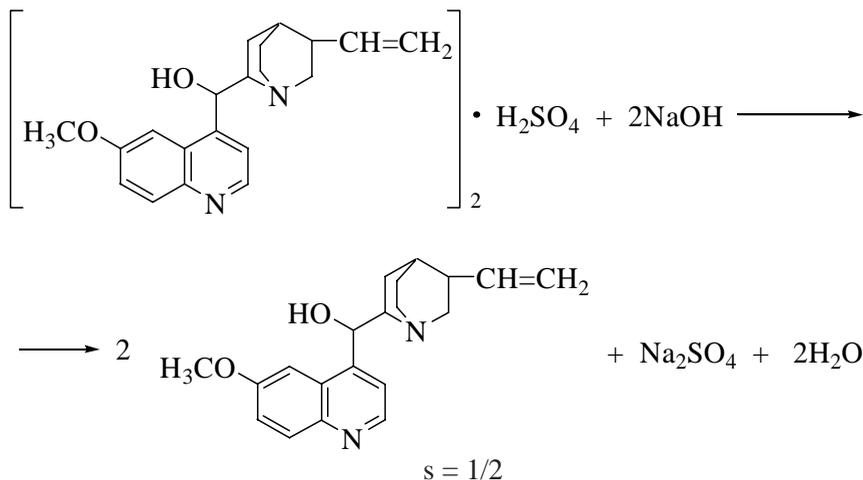
Відсотковий вміст солі хініну у перерахунку на суху речовину розраховують за формулою:

$$\% = \frac{m_{\text{в.ф.}} \cdot F \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \%_{\text{вол.}})},$$

де F – гравіметричний фактор (відношення молекулярної маси відповідної солі до молекулярної маси основи хініну).

2. Солі хініну в лікарських формах визначають алкаліметрично у нейтралізованій за фенолфталеїном суміші хлороформу і спирту:





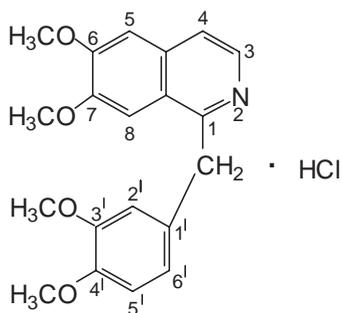
Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Протималарійні засіби. Стимулюють мускулатуру матки (хініну сульфат і хініну гідрохлорид).

Алкалоїди – похідні бензилізохіноліну

Серед алкалоїдів цієї групи слід відзначити папаверину гідрохлорид, який широко застосовується в медичній практиці.

Папаверину гідрохлорид (Papaverini hydrochloridum) (ДФУ)



1-(3,4-Диметоксибензил)-6,7-диметоксиізохіноліну гідрохлорид

Уперше папаверин було виділено з опію.

Властивості. Кристалічний порошок або кристали білого чи майже білого кольору. Помірно розчинний у воді, мало розчинний у 96 %-ному спирті.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: УФ-спектроскопія.

2. За температурою плавлення основи папаверину після осадження розчином амоніаку.

3. Після нагрівання субстанції з оцтовим ангідридом та кислотою сульфатною розчин забарвлюється у жовтий колір із зеленою флуоресценцією.

4. Субстанція дає реакції на **хлориди**.

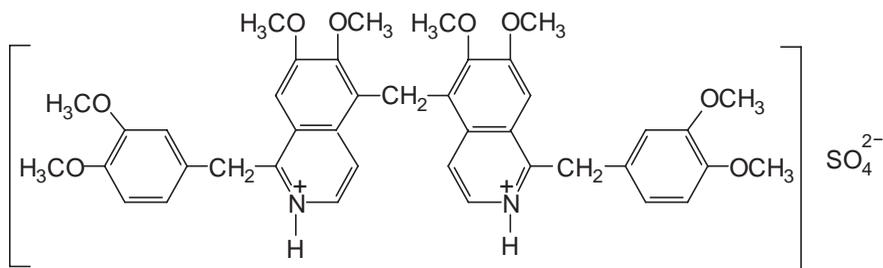
5. Нефармакопейні реакції:

а) з кислотою нітратною концентрованою утворюється жовте забарвлення, що переходить в оранжеве при нагріванні (реакцію проводять у фарфоровій чашці);

б) при нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою субстанція забарвлюється у фіолетовий колір;

в) з реактивом **Маркі** спочатку утворюється червоне забарвлення, потім жовте і яскраво-оранжеве. Під дією бромної води та амоніаку з'являється фіолетовий осад, який розчиняється в спирті і дає фіолетово-червоне забарвлення.

У ході реакції утворюється метиленбіспапаверину сульфат, який потім окиснюється:



Цю реакцію можна використовувати для кількісного визначення папаверину гідрохлориду методом фотоколориметрії.

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія у суміші спирту та 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої з потенціометричним фіксуванням кінцевої точки титрування, $s = 1$ (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування (див. хініну гідрохлорид).

2. Ацидиметрія у неводному середовищі, пряме титрування в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

3. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі без використання хлороформу, бо папаверин – дуже слабка основа, $s = 1$.

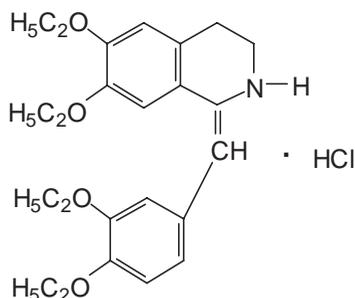
4. Спектрофотометрія (в лікарських формах).

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Спазмолітичний засіб.

Близьким за структурою і фармакологічною дією до папаверину гідрохлориду є дротаверину гідрохлорид.

Дротаверину гідрохлорид (Drotaverini hydrochloride*) НО-ШПА (Nospanum)

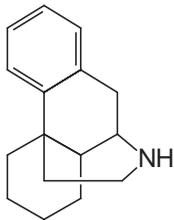


1-(3',4'-Діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну
гідрохлорид

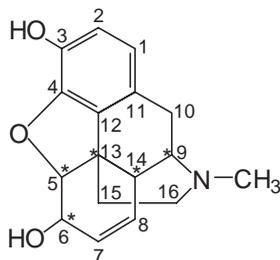
Алкалоїди – похідні фенантренизохіноліну

Містяться в опії – висушеному молочному соку, що виділяється з надрізів головок снодійного маку. Суміш гідрохлоридів алкалоїдів опію застосовується під назвою *Отторопит*.

Основний алкалоїд опію – морфін (від 3 до 20 %) – є похідним морфіану:



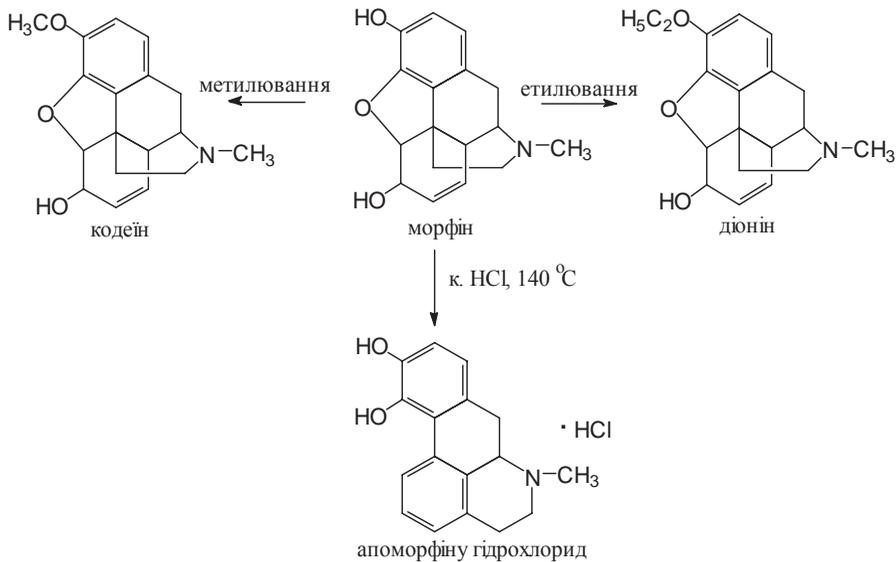
морфіан



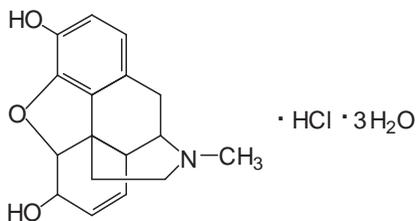
морфін: 3,6-дигідрокси-*N*-метил-4,5-епоксиморфінен-7

У молекулі морфіну 5 асиметричних атомів карбону.

Висока реакційна здатність оксигруп, кисневого містка, ненасиченого зв'язку в молекулі морфіну дозволяє отримати велику кількість його напівсинтетичних похідних:



Морфіну гідрохлорид (Morphini hydrochloridum)

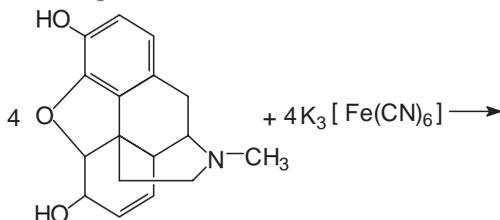


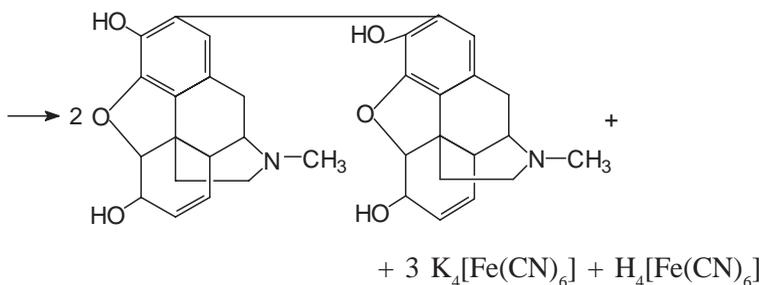
4,5 α -Епокси-3-гідрокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6 α -олу
гідрозлорид

Властивості. Білі голчаті кристали або білий кристалічний порошок, що трохи жовтіє при зберіганні. Повільно розчинний у воді, важко розчинний у спирті, дуже мало розчинний у хлороформі та ефірі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. З реактивом Фреде – фіолетове забарвлення, що переходить у синє, при стоянні – в зелене.
3. При додаванні до розчину субстанції амоніаку виділяється білий кристалічний осад, що розчиняється в розчині натрію гідроксиду (внаслідок утворення натрієвої солі по фенольному гідроксилу).
4. З реактивом Маркі – пурпурове забарвлення, що швидко переходить у синьо-фіолетове (відмінність від кодеїну).
5. Питоме обертання від -97° до -99° (2 % водний розчин).
6. З розчином феруму (III) хлориду – синє забарвлення (реакція на фенольний гідроксил).
7. З солями діазонію утворює азобарвник.
8. Реакція окиснення калію гексаціанофератом (III) у кислому середовищі з утворенням оксидиморфіну. При подальшому додаванні до реакційної суміші розчину феруму (III) хлориду утворюється “берлінська блакить” (синє забарвлення):





9. При взаємодії з кислотами сульфатною або хлористоводневою концентрованими утворюється апоморфін, який від додавання кислоти нітратної концентрованої набуває інтенсивно-червоного забарвлення.

Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності ртуті (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

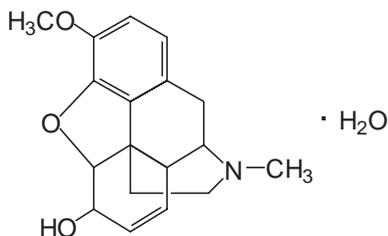
2. Аргентометрія за методом Фольгарда, $s = 1$.

Зберігання. У добре закритих банках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетичний (наркотичний) засіб.

Пролонгованим препаратом морфіну є морфілонг – 0,5 %-ний розчин морфіну гідрохлориду в 30 %-ному водному розчині полівінілпіролідону.

Кодеїн (Codeinum) (ДФУ)



4,5α-Епокси-3-метокси-17-метил-7,8-дидегідроморфінан-6α-ол

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Розчинний у киплячій воді, легкорозчинний у 96 %-ному спирті, розчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. При нагріванні з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється синє забарвлення, яке переходить у червоне при додаванні однієї краплі кислоти нітратної розведеної.

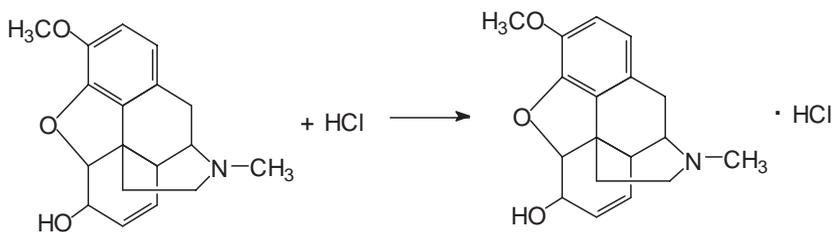
3. Нефармакопейні реакції: а) з реактивом Маркі – синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні;

б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення.

Кількісне визначення:

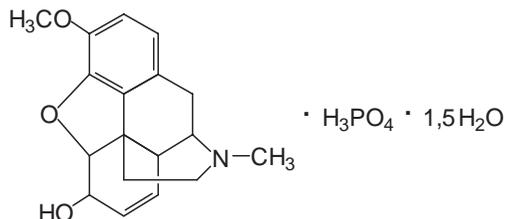
1. Ацидиметрія в неводному середовищі (ДФУ). Наважку субстанції розчиняють в суміші кислоти оцтової безводної та діоксану, титрують розчином кислоти хлорної, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$.

2. Кодеїн як досить сильну основу можна визначати ацидиметрично у водно-спиртовому середовищі, індикатор – метиловий червоний, $s = 1$:



Зберігання. У захищеному від світла місці.

Кодеїну фосфат (Codeini phosphas)



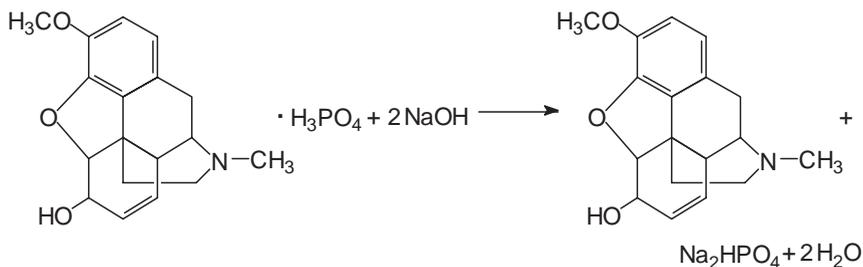
Властивості. Білий кристалічний порошок, без запаху, гіркий на смак. На повітрі вивітрюється. Легкорозчинний у воді, мало розчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі та хлороформі.

Ідентифікація:

1. Субстанція дає ті ж реакції, що і **кодеїн**.
2. Кодеїну фосфат ідентифікують також:
 - а) за реакцією на **фосфати** з розчином аргентуму нітрату по випадінню жовтого осаду;
 - б) за температурою плавлення основи кодеїну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду (154–157 °С).

Кількісне визначення.

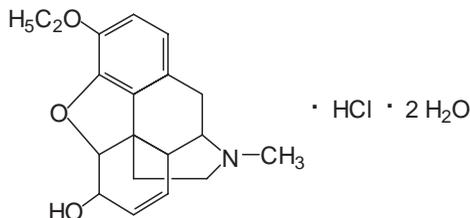
1. Ацидиметрія в неводному середовищі, $s = 1$.
2. Алкаліметрія в присутності спирто-хлороформної суміші, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$:



Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Анальгезуючі (наркотичні) і протикашльові засоби.

Етилморфіну гідрохлорид
(Aethylmorphini hydrochloridum) (ДФУ)
Діонін (Dioninum)

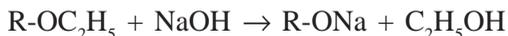


(5R,6S)-4,5-Епокси-3-етокси-*N*-метилморфін-7-ен-6-олу гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія.
2. За температурою плавлення основи етилморфіну, виділеного під дією розчину натрію гідроксиду.
3. При нагріванні субстанції з кислотою сульфатною концентрованою та розчином феруму (III) хлориду з'являється блакитне забарвлення, що переходить у червоне після від додавання кислоти нітратної концентрованої.
4. Субстанція дає реакції на хлориди.
5. Нефармакопейні реакції.
 - а) йодоформна проба. При нагріванні до кипіння суміші субстанції, кристалічного йоду та розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу:



- б) з кислотою нітратною концентрованою – оранжеве забарвлення;
- в) УФ-спектрофотометрія.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, кінець титрування визначають потенціометрично, $s = 1$.
2. Алкаліметрія у водно-спиртовому середовищі з додаванням хлороформу, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

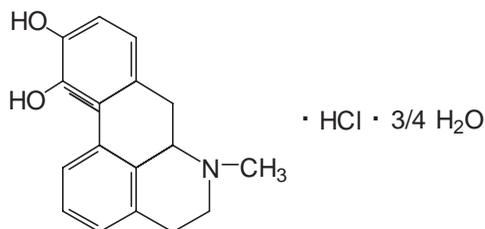
Застосування. Анальгезуючий (наркотичний) і протикашльовий засіб. Для лікування очей як протизапальний засіб.

Лікарські засоби – похідні апорфіну

Похідні апорфіну зустрічаються у природній сировині (глауцин у траві мачка жовтого) і можуть бути отримані синтетично з алкалоїдів, похідних фенантренизохіноліну.

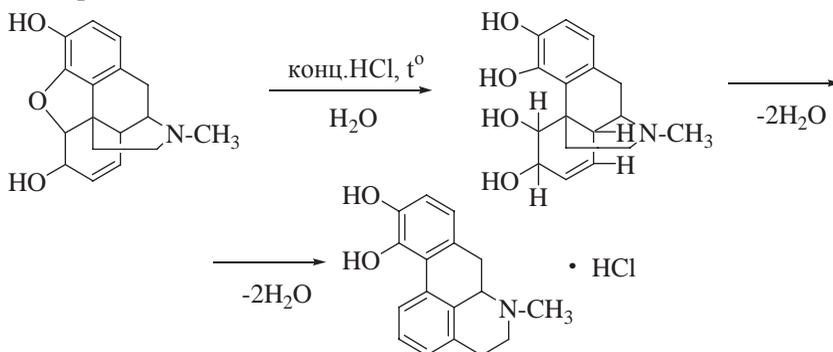
У медичній практиці застосовують апоморфіну гідрохлорид і глауцину гідрохлорид.

Апоморфіну гідрохлорид (Апоморфiни hydrochloridum)



(6aR)-6-метил-5,6,6a,7-тетрагідро-4Н-добензо[de, d]хінолін-10,11-діолу гідрохлорид

Добування. Нагріванням морфіну з кислотою хлористоводневою концентрованою:



Властивості. Білий, трохи сіруватий або жовтуватий кристалічний порошок без запаху. Під дією світла і повітря зеленіє. Важкорозчинний у воді і спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі. Дуже легко окиснюється.

Ідентифікація:

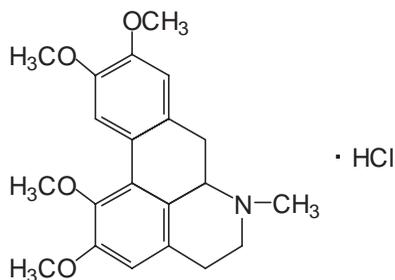
1. Субстанція дає реакцію на хлориди.
2. При додаванні кислоти нітратної концентрованої з'являється криваво-червоне забарвлення.
3. При взаємодії з розчином йоду в присутності натрію гідрокарбонату та ефіру – ефірний шар забарвлюється в червоно-фіолетовий колір, а водний – стає зеленим.
4. Питоме обертання від -46° до -52° (1,5 % розчин в 0,02 M розчині кислоти хлористоводневої).

Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

Зберігання. У добре закупорених банках із темного скла.

Застосування. Блювотний і відхаркувальний засіб.

Глауцину гідрохлорид (*Glaucini hydrochloridum*)



4,5,7,8-Тетраметоксиапоморфіну гідрохлорид

Алкалоїд із трави мачка жовтого.

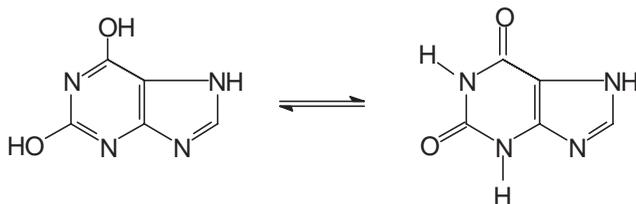
Властивості. Білий або світло-кремовий дрібнокристалічний порошок. Розчинний у воді, важко розчинний у спирті.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Протикашльовий засіб; на відміну від кодеїну не пригнічує дихання, не викликає звикання і пристрасті, проявляє помірну гіпотензивну дію.

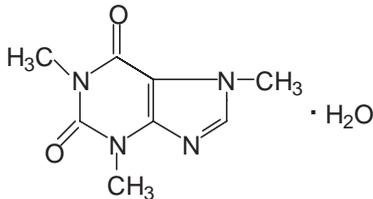
Алкалоїди – похідні пурину

Пуринові алкалоїди є похідними ксантину – 2,6-дигідроксипурину, який може існувати у вигляді лактамної чи лактимної форм:

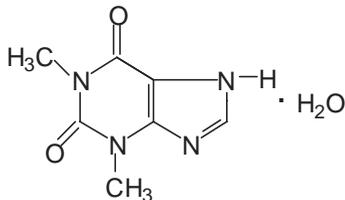


У медичній практиці застосовують кофеїн, теофілін і теобромін, а також подвійні солі – кофеїн-бензоат натрію та еуфілін, які відрізняються кращою розчинністю у воді, ніж відповідні алкалоїди.

Кофеїн (Coffeinum) (ДФУ)



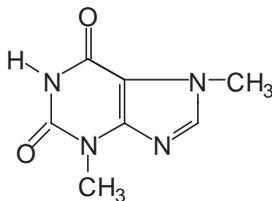
Теофілін (Theophyllinum)



1,3,7-Триметил-3,7-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон
або: 1,3,7-Триметилксантин

1,3-Диметилксантин

Теобромін (Theobrominum)



3,7-Диметилксантин

Природні джерела цих алкалоїдів – листя чаю, боби какао, зерна кофе. Зараз їх добувають синтетичним шляхом із сечової кислоти.

Властивості. Кофеїн – кристалічний порошок або шовковисті кристали білого кольору; легко сублимуються. Помірно розчинний у воді, легкорозчинний у киплячій воді, мало розчинний в етанолі та ефірі. Розчиняється у концентрованих розчинах лужних бензоатів або саліцилатів (ДФУ).

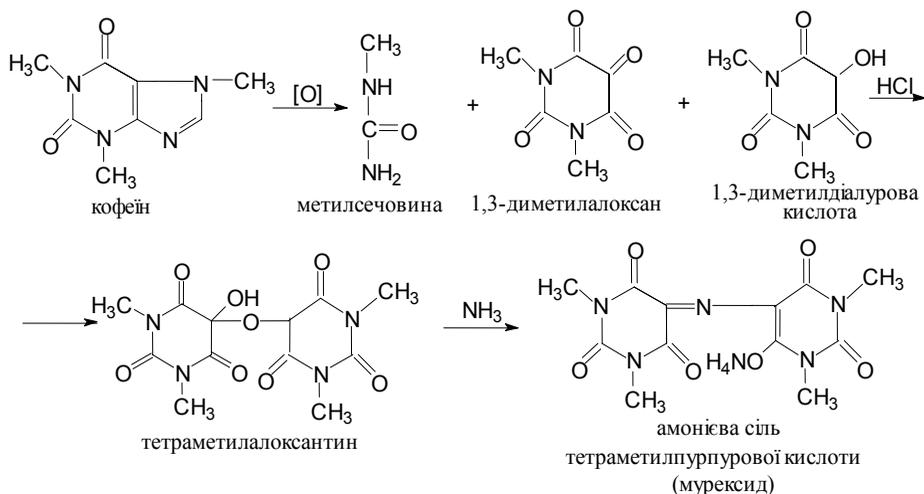
Теобромін – білий кристалічний порошок, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді, спирті, ефірі та хлороформі, малорозчинний у гарячій воді, легкорозчинний у розведених кислотах і лугах.

Теофілін – білий кристалічний порошок. Малорозчинний у воді, спирті і хлороформі, легкорозчинний у гарячій воді, розчинний у розведених кислотах і лугах.

Кофеїн – дуже слабка основа, утворює з кислотами нестійкі солі за рахунок нітрогену в положенні 9.

Теобромін і теофілін – амфотерні сполуки з переважанням кислотних властивостей (за рахунок рухомого атома гідрогену при нітрогені в положенні 1 або 7).

Ідентифікація: Групова фармакопейна реакція – реакція на ксантини (мурексидна проба або реакція на алкалоїди пуринового ряду). Субстанцію у фарфоровій чашці обробляють окисником (H_2O_2 , Br_2 , конц. HNO_3 або інш.) і випарюють на водяному нагрівнику досуха. При змочуванні залишка 1–2 краплями розчину амоніаку з'являється пурпуро-червоне забарвлення:

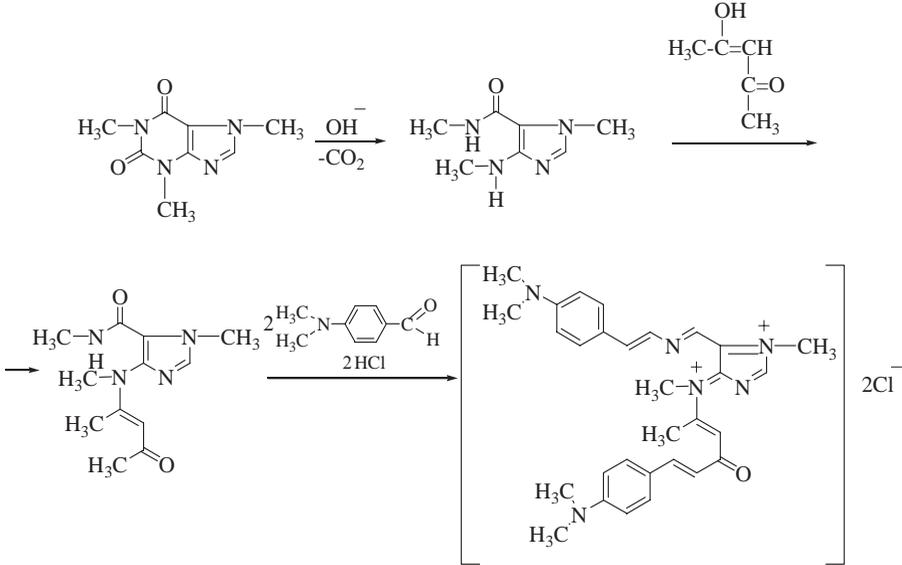


Специфічні методи ідентифікації:

Кофеїн:

1. Температура плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Реакція з розчином калію йодиду йодованим у присутності кислоти хлористоводневої розведеної – утворюється коричневий осад, який розчиняється при нейтралізації розчином натрію гідроксиду розведеним.

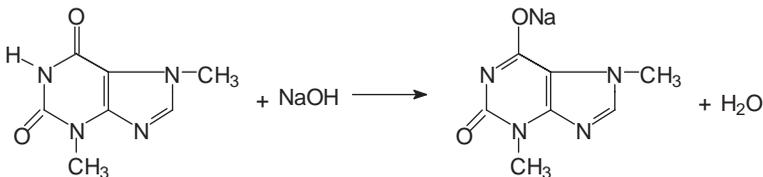
3. Реакція з ацетилацетоном і диметиламінобензальдегідом. Розчин субстанції у суміші ацетилацетону і розчину натрію гідроксиду розведеного нагрівають на водяному огрівнику, охолоджують, додають розчин диметиламінобензальдегіду і ще раз нагрівають. Охолоджують і додають воду – з'являється інтенсивне синє забарвлення:

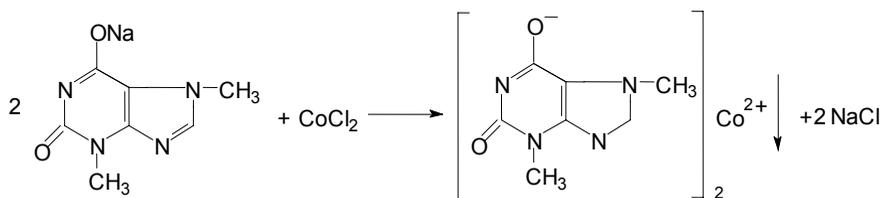


4. Нефармакопейна реакція – з розчином таніну утворюється білий осад, розчинний у надлишку реактиву.

Теобромін:

1. Реакція його натрієвої солі, отриманої при взаємодії натрію гідроксиду з надлишком теоброміну (використовують фільтрат), з розчином кобальту (II) хлориду – з'являється інтенсивне фіолетове забарвлення, яке швидко зникає, і утворюється осад сірвато-блакитного кольору:





2. Реакція натрієвої солі теоброміну з розчином аргентуму нітрату – утворюється густа желатиноподібна маса (аргентумова сіль), яка розріджується при нагріванні до 80° С і знову застигає при охолодженні.

Теофілін:

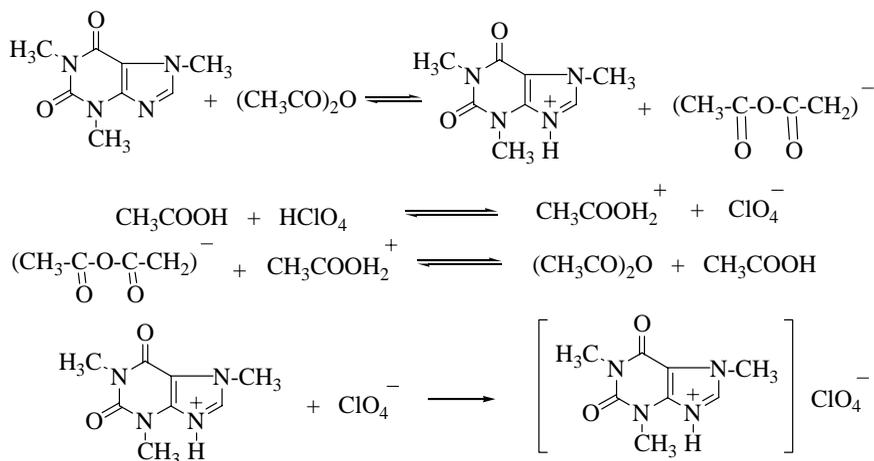
1. Реакція натрієвої солі теофіліну з розчином кобальту (II) хлориду – утворюється білий з рожевим відтінком осад кобальтової солі.

2. З лужним розчином натрію нітропрусиду утворюється зелене забарвлення, яке зникає при додаванні надлишку кислоти.

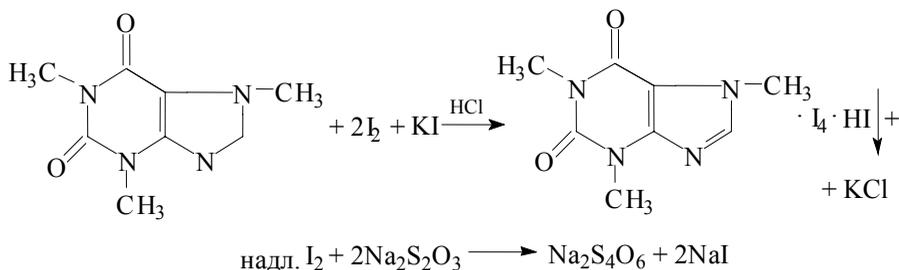
Кількісне визначення

Кофеїн:

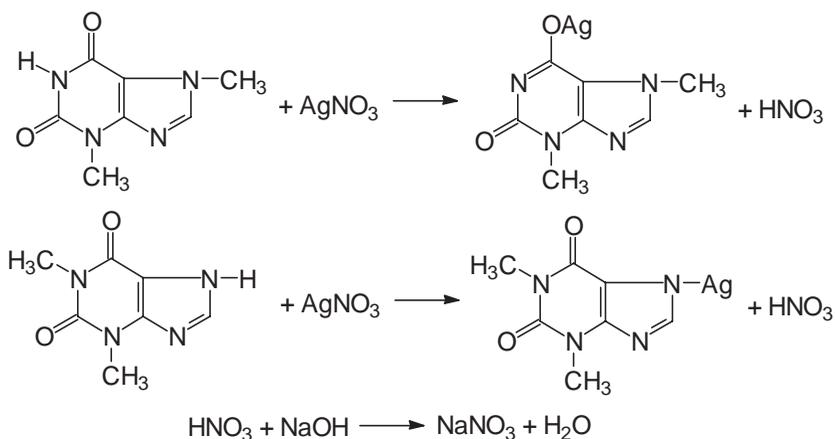
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної, оцтового ангідриду та толуолу, пряме титрування потенціометрично, $s = 1$ (ДФУ):



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



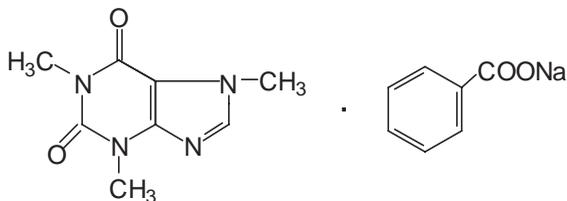
Теобромін і теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником (непряма алкаліметрія), який ґрунтується на утворенні солей аргентуму із виділенням еквівалентних кількостей кислоти нітратної, котру відтитровують розчином натрію гідроксиду, індикатор – феноловий червоний, $s = 1$:



Зберігання. Лікарські засоби пуринових алкалоїдів зберігають у закупореній тарі. Теофілін оберігають від дії світла.

Застосування. Кофеїн застосовують як стимулятор центральної нервової системи, кардіотонічний засіб, при спазмах судин; теобромін і теофілін – спазмолітичні (судино-, бронхорозширювальні) та діуретичні засоби.

Кофеїн-бензоат натрію (Coffeinum-natrii benzoas)



Добування. Добувають змішуванням і випарюванням досуха водних розчинів, що містять розраховані кількості кофеїну і натрію бензоату.

Властивості. Білий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Легкорозчинний у воді, важко розчинний у спирті.

Ідентифікація:

1. Кофеїн:

а) за температурою плавлення (234–237 °С) після екстрагування хлороформом з лужного розчину;

б) мурекидною пробою;

в) реакцією з розчином таніну;

г) реакцією з розчином йоду;

2. Натрію бензоат:

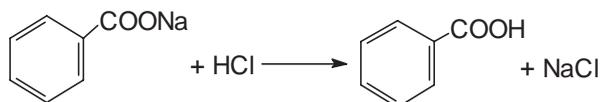
а) за реакцією з розчином феруму (III) хлориду – осад рожево-жовтого кольору (див. натрію бензоат);

б) за забарвленням полум'я у жовтий колір (катіон натрію).

Кількісне визначення:

1. Вміст кофеїну визначають йодометрично (див. кофеїн). У перерахунку на суху речовину його має бути не менше 38,0 % і не більше 40,0 %.

2. Натрію бензоат визначають ацидиметрично в присутності змішаного індикатора (розчин метилового оранжевого і метиленового синього у співвідношенні 1:1) та ефіру (для екстрагування кислоти бензойної, що виділяється в процесі титрування), $s = 1$:



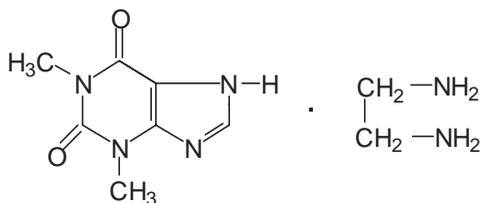
Натрію бензоату в перерахунку на суху речовину має бути не менше 58,0 % і не більше 62,0 %.

У лікарських формах кофеїн-бензоат натрію найчастіше визначають ацидиметрично за натрію бензоатом. Титр кофеїн-бензоату натрію розраховують, виходячи з вмісту натрію бензоату в лікарській речовині.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Стимулятор центральної нервової системи і кардіотонічний засіб. Завдяки розчинності у воді використовується, зокрема, у вигляді ін'єкційних розчинів.

Еуфілін (Euphyllinum) Aminophylline*



Теофілін з 1,2-етилендіаміном

Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок зі слабким аміачним запахом. На повітрі поглинає вуглекислоту, при цьому зменшується його розчинність. Розчинний у воді; водні розчини мають лужну реакцію.

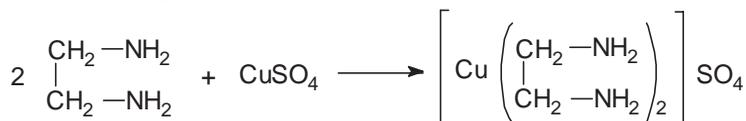
Ідентифікація:

1. Теофілін ідентифікують:

а) мурексидною пробою;

б) за температурою плавлення теофіліну (269–274 °С) після підкислення кислотою хлористоводневою до рН 4–5.

2. Етилендіамін з розчином купруму (II) сульфату утворює яскраво-фіолетове забарвлення:



Кількісне визначення:

1. Етилендіамін визначають ацидиметрично, індикатор – метиловий оранжевий, $s = 1/2$:



Етилендіаміну в еуфіліні має бути 14–18 % або в еуфіліні для ін'єкцій – 18–22 %.

2. Теофілін визначають методом алкаліметрії за замісником після висушування наважки в сушильній шафі при 125–130 °С до зникнення запаху амінів, $s = 1$.

Вміст безводного теофіліну в еуфіліні має бути 80,0–85,0 %, в еуфіліні для ін'єкцій – 75–82 %.

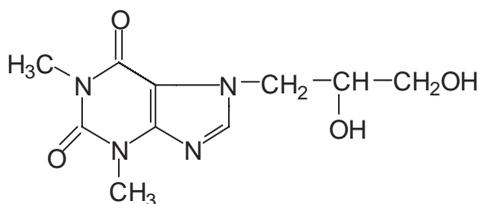
У лікарських формах еуфілін найчастіше визначають по етилендіаміну з урахуванням його нормативного відсоткового вмісту в речовині.

Зберігання. Враховуючи здатність поглинати вуглекислий газ, зберігають у закупореній заповненій доверху тарі, оберігаючи від дії світла і вологи.

Застосування. Спазмолітичний, бронхорозширювальний, діуретичний засіб. Вживають перорально, внутрішньом'язово (12 і 24 %-ні розчини) і внутрішньосудинно (2,4 %-ний розчин).

Близькі до теофіліну за дією і структурою синтетичні речовини – дипрофілін і ксантинолу нікотинат.

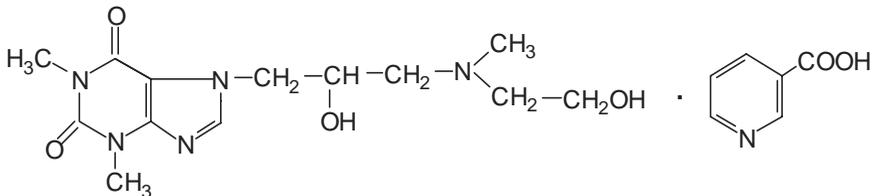
Дипрофілін (Diprophyllinum)



7-(2',3'-Дигідроксипропіл)-теофілін

Застосування. Менш токсичний, ніж теофілін. Використовують при спазмах коронарних судин, серцевій і бронхіальній астмі, гіпертонічній хворобі.

**Ксантинолу нікотинат (Xantynoli nicotinas)
Компламін, Теонікол**



7-[2'-гідрокси-3'-(*N*-метил-β-гідроксиетиламіно)-пропіл]-теофіліну
нікотинат

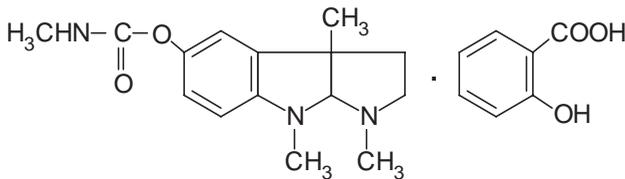
Застосування. Засіб для поліпшення периферичного і церебрального кровообігу.

Алкалоїди – похідні індолу

Основними представниками індольних алкалоїдів є:

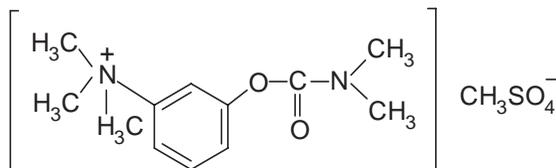
- 1) алкалоїди калабарських бобів – фізостигмін;
- 2) алкалоїди блювотного горіха – стрихнін;
- 3) алкалоїди раувольфії – резерпін;
- 4) алкалоїди маткових ріжків – ергоалкалоїди.

**Фізостигміну саліцилат (Physostigmini salicylas)
Eserini salicylas***



Синтетичним замінником є прозерин.

Прозерин (Proserinum)
Neostigmine methylsulfate*



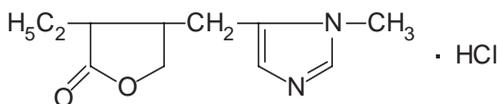
Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Антихолінестеразний, міотичний засіб – при глаукомі. Прозерин використовують також при міастенії, порушеннях руху, невритах.

Алкалоїди – похідні імідазолу

Алкалоїди – похідні імідазолу містяться в деяких видах рослин роду *Pilocarpus*. У медичній практиці застосовують виділений з рослини *Pilocarpus jaborandi* або синтетичний пілокарпіну гідрохлорид.

Пілокарпіну гідрохлорид (*Pilocarpini hydrochloridum*)



α -Етил- β -(1-метилімідазоліл-5-метил)- γ -бутиролактону гідрохлорид

Активність має природний правообертальний цис-ізомер.

Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху. Гігроскопічний. Дуже легкорозчинний у воді, легкорозчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі та хлороформі.

Ідентифікація:

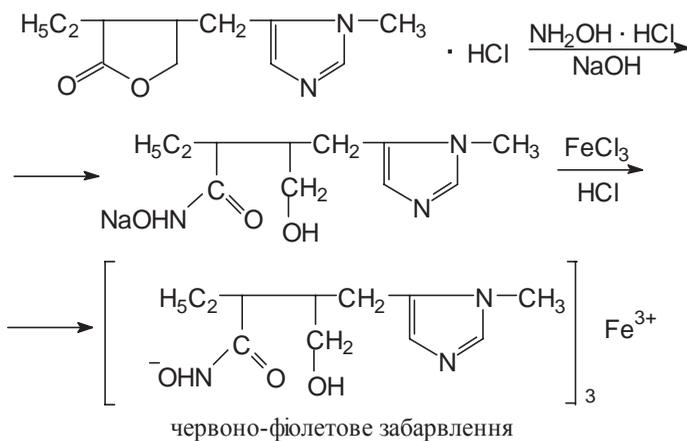
1. Субстанція дає реакції на хлориди.

2. Реакція утворення надхромових кислот (суміш гідрогену пероксиду, кислоти сульфатної концентрованої та калію дихромату), які в присутності пілокарпіну екстрагуються хлороформом і забарвлюють хлороформний шар у синьо-фіолетовий колір. За відсутності пілокарпіну забарвлений продукт хлороформом не екстрагується.

3. Питоме обертання від $+88,5^\circ$ до $+91,0^\circ$ (2 % водний розчин).

4. Реакція Легалья на лактонне кільце. З натрію нітропрусидом в лужному середовищі – вишневе забарвлення, яке не зникає при додаванні надлишку кислоти хлористоводневої. Цю реакцію можна застосовувати для фотоколориметричного визначення пілокарпіну в 1 %-них водних розчинах.

5. Гідроксамова проба (бутиролактон):



Кількісне визначення:

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

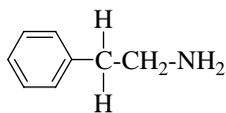
2. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

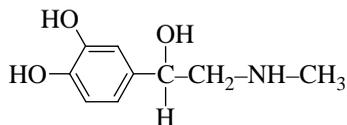
Застосування. Холінолітичний (міотичний) засіб. Призначають у вигляді очних крапель або мазі для лікування глаукоми.

Алкалоїди, що містять екзоциклічний нітроген

Серед біологічно активних сполук цієї групи в медичній практиці найбільше застосування знайшла похідна β-фенілетиламіну – ефедрин, близький за своєю структурою до гормонів адреналіну і норадреналіну.

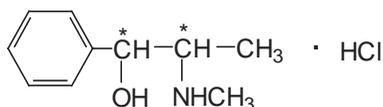


β-фенілетиламін



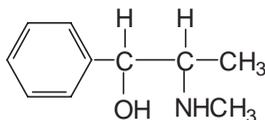
адреналін

Ефедрину гідрохлорид (*Ephedrini hydrochloridum*)

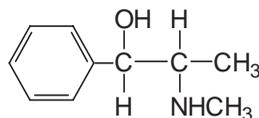


(-)-1-Феніл-2-метиамінопропанолу-1 гідрохлорид

Добування. Ефедрин та його ізомер псевдоефедрин знаходяться в різноманітних видах ефедри. Зараз добувають синтетично. Природний алкалоїд є лівообертальним *еритро*-ізомером ефедрину.



ефедрин
(*еритро*-ізомер)



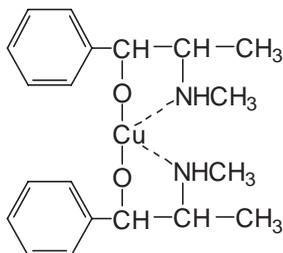
псевдоефедрин
(*трео*-ізомер)

Властивості. Безбарвні голчаті кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Основа ефедрину розчинна у воді, тому під дією лугів на розчин його солі осад не випадає. Цим ефедрину гідрохлорид відрізняється від багатьох інших солей алкалоїдів.

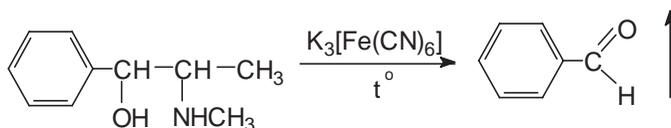
Ідентифікація:

1. Субстанція дає реакції на хлориди.
2. При додаванні до розчину субстанції розчину купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду утворюється комплексна сполука синього кольору:



При збовтуванні цього розчину з ефіром ефірний шар забарвлюється у фіолетово-червоний колір, а водний – зберігає синє забарвлення.

3. При нагріванні з кристаликом калію фериціаніду з'являється запах бензальдегиду (гіркою мигдалю):



4. Питоме обертання: від -33° до -36° (5 % водний розчин).

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія у неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату, $s = 1$.

2. Алкаліметрія в спирто-хлороформному середовищі, $s = 1$.

3. Аргентометрія за пов'язаною кислотою хлористоводневою, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Симпатоміметичний (судинозвужуючий, бронхорозширюючий) засіб.

Лікарські речовини з групи вуглеводів і глікозидів

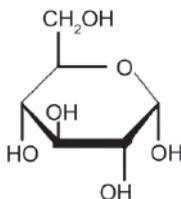
Лікарські речовини з групи вуглеводів

Вуглеводи (гліциди) – група органічних сполук, що складаються з карбону, гідрогену та кисню. Більшість вуглеводів відповідають загальній формулі $C_m(H_2O)_n$. За хімічними властивостями вуглеводи – полігидроксильні сполуки, що містять або утворюють в результаті таутомерних перетворень чи після гідролізу альдегідну або кетогрупу.

Вуглеводи класифікують:

- 1) за кількістю атомів карбону в молекулі – тетрози, пентози, гексози, гептози і т.п.;
- 2) за основною функціональною групою – альдози і кетози;
- 3) за характером утвореного циклу (для циклічних структур) – фуранози і піранози;
- 4) за кількістю моносахаридних одиниць у молекулі – прості вуглеводи (моносахариди, монози), олігосахариди (від 2 до 10 моносахаридів) і полісахариди (понад 10 моносахаридів).

Глюкоза безводна (Glucosum anhydricum) (ДФУ) Glucosae anhydrous*



D-(+)-Глюкопіраноза

Добування. Для медичних цілей глюкозу добувають гідролізом картопляного або кукурудзяного крохмалю в присутності мінеральних кислот.



Очищують глюкозу перекристалізацією з водних або водно-спиртових розчинів, причому, якщо кристалізацію вести при температурі понад

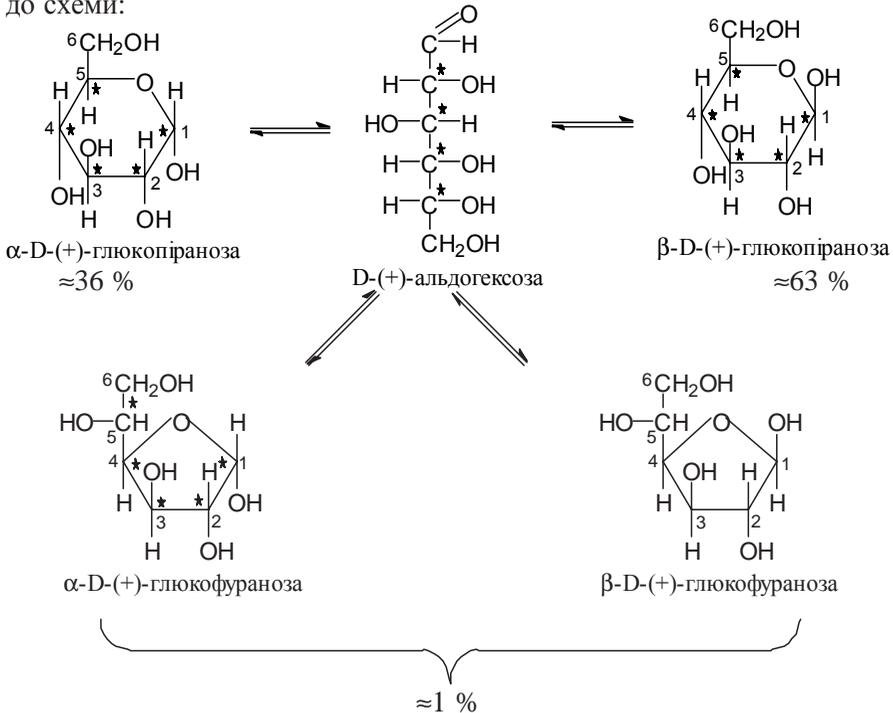
30 °С – отримують безводну глюкозу, а при температурі нижчій від 30 °С – кристалогідрат, що містить одну молекулу води: $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$.

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору, солодкий на смак. Легкорозчинний у воді, помірно розчинний у 96 %-ному спирті.

Ідентифікація: 1. Оскільки глюкоза є оптично активною речовиною, для її ідентифікації та випробування на чистоту фармакопея рекомендує визначати питоме обертання (від +52,5° до +53,3° у перерахунку на суху речовину). Визначення проводять для 10 %-ного водного розчину в присутності розчину амоніаку.

Для глюкози характерним є **явище мутаротації** – зміна з **плином часу кута обертання свіжоприготовлених розчинів вуглеводів**. Явище мутаротації пояснюється так: глюкоза може існувати в декількох таутомерних формах. Кристалічна глюкоза, отримана перекристалізацією з водно-спиртових розчинів, на 100 % α -D-(+)-глюкопіраноза.

При розчиненні у воді утворюються таутомерні форми відповідно до схеми:

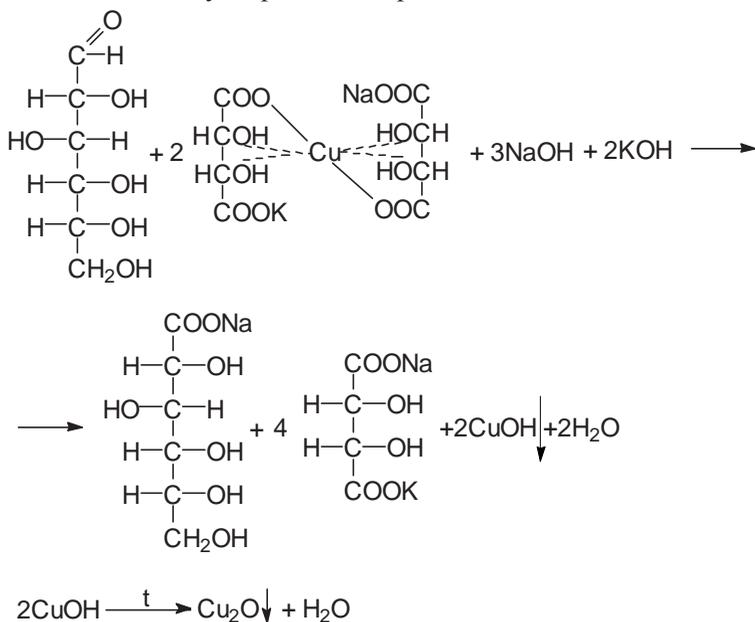


α -D-(+)-глюкопіраноза має питоме обертання близько $+119^\circ$; β -D-(+)-глюкопіраноза – близько $+19^\circ$. В результаті взаємних перетворень утворюється рівноважна суміш різноманітних таутомерних форм D-глюкози, що містить $\approx 63\%$ β -D-(+)-глюкопіранози, $\approx 36\%$ α -D-(+)-глюкопіранози і менше одного відсотка суми ациклічної форми і глюкофураноз. Питоме обертання цієї суміші становить $+51,5 \dots +53^\circ$. Для прискорення встановлення рівноваги як каталізатор до розчину глюкози додають декілька крапель розчину амоніаку.

Хіральний центр, що виникає в результаті внутрішньомолекулярного утворення напівацеталу або напівкеталу, називають аномерним, а α - і β -форми – аномерами. В загальному випадку α -формою монози називають циклічну форму, в якій напівацетальний гідроксил обернений у той самий бік, що й гідроксил у останнього асиметричного атома карбону; β -форма має гідроксил, орієнтований у бік, протилежний тому, в який направлено гідроксил у останнього асиметричного атома карбону.

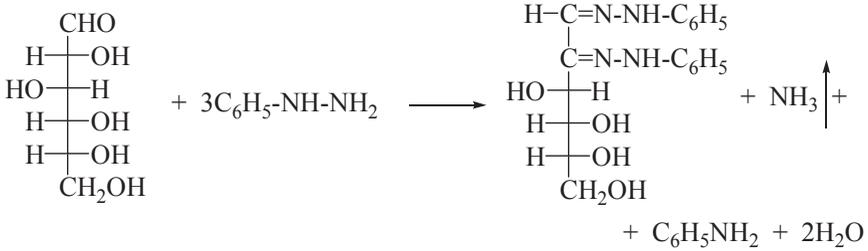
2. Тонкошарова хроматографія.

3. При нагріванні субстанції з розчином мідно-тартратного реактиву (реактив Фелінга) утворюється червоний осад:

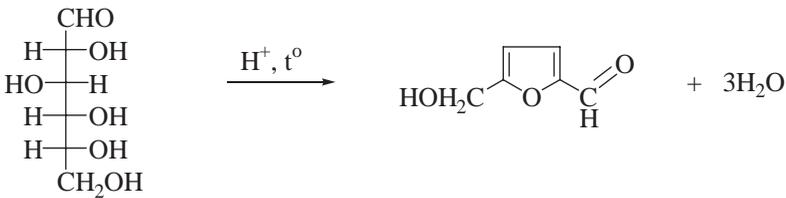


Окрім реактиву Фелінга, для окиснення глюкози може бути використаний амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція “срібного дзеркала”) та реактив **Несслера**.

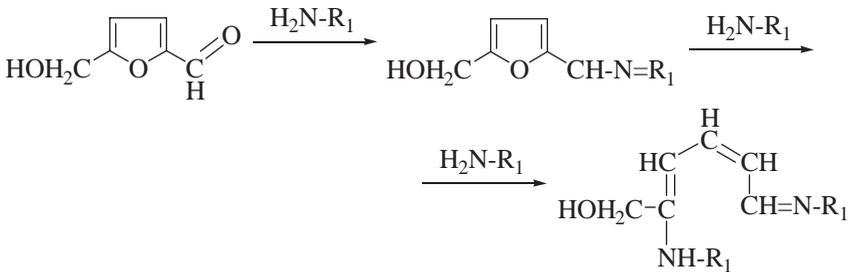
4. Нефармакопейні реакції: а) глюкоза з фенілгідазином утворює осад фенілгідазону, який при нагріванні утворює озазон жовтого кольору з характерною температурою плавлення:



б) при взаємодії з мінеральними кислотами та кислотою шавлевою при нагріванні глюкоза утворює гідроксиметилфурфурол:



Гідроксиметилфурфурол – летка сполука, яка взаємодіє з аніліном або новокаїном, нанесеним на фільтрувальний папір, котрим накривають пробірку. Спочатку утворюється основа Шиффа світло-жовтого кольору, а потім фурановий цикл розкривається з утворенням поліметинового барвника, що має малиново-фіолетове забарвлення. Можливий механізм реакції:



У методиках експрес-аналізу лікарських форм для ідентифікації глюкози використовують також реакцію з тимолом і кислотою сульфатною концентрованою – з’являється темно-червоне забарвлення; або взаємодію з резорцином і кислотою хлористоводневою розведеною – при нагріванні до кипіння з’являється рожеве забарвлення.

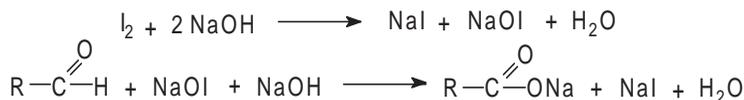
Кількісне визначення. ДФУ не передбачає визначення кількісного вмісту глюкози в субстанції.

1. Вміст глюкози в розчинах для ін’єкцій визначають методом рефрактометрії.

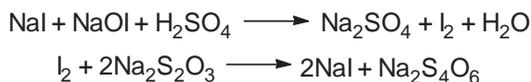
2. Поляриметрія.

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

До субстанції додають надлишок титрованого розчину йоду і розчин натрію гідроксиду :



Через деякий час додають розчин кислоти сульфатної і надлишок йоду відтитрують натрію тіосульфатом:

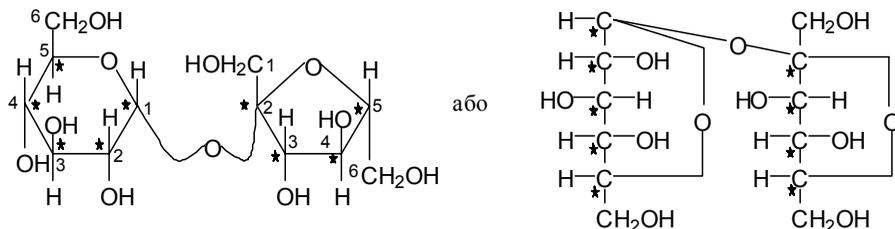


Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. При захворюваннях серця, при лікуванні шоку, колапсу, як джерело легко засвоюваного організмом харчування, що поліпшує функції різноманітних органів.

Сахароза (Saccharum)



2- α -D-глюкопіранозидо- β -D-фруктофуранозид

Сахароза – тростинний або буряковий цукор.

Властивості. Біла кристалічна речовина без запаху, солодка на смак. Розчинна в 0,5 частинах води і в 60 частинах спирту, нерозчинна в ефірі та хлороформі.

Плавиться при температурі 184–185 °С, при подальшому нагріванні темніє й перетворюється в буру, гірку на смак масу (карамель).

Оскільки глікозидний зв'язок в молекулі сахарози утворюють напівацетальні гідроксили глюкози і фруктози, тобто напівацетальний гідроксил глюкози зв'язаний, сахароза є не відновлюючим і не мутаротуючим цукром.

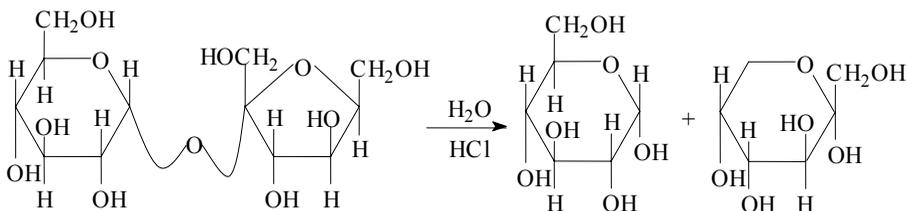
Ідентифікація:

1. До розчину субстанції додають розчин купрум(II) сульфату і натрію гідроксиду – утворюється інтенсивне синє забарвлення (полігідроксисполуки), яке не змінюється при нагріванні (невідновний цукор). До гарячого розчину додають розчин кислоти хлористоводневої, нагрівають і додають надлишок розчину натрію гідроксиду – поступово випадає оранжевий осад (реакція на глюкозу, яка утворилась в результаті гідролізу).

2. Реакція з кобальту нітратом у лужному середовищі – з'являється характерне фіолетове забарвлення.

3. У лікарських формах сахарозу ідентифікують за реакцією з резорцином – при нагріванні в присутності кислоти хлористоводневої розведеної з'являється червоне забарвлення.

4. При нагріванні підкислених водних розчинів сахароза легко гідролізується з утворенням інвертного цукру:



Питоме обертання розчину сахарози до гідролізу становить:

$$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$$

В результаті гідролізу утворюється еквімолекулярна суміш цукрів, яка складається з глюкози $[\alpha]_D^{20} = +52,5^\circ$ і фруктози $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$.

Сумарне обертання буде від'ємним ($\approx -20^\circ$). Таким чином, **явище зміни не тільки кута, але й знака обертання після гідролізу називають явищем інверсії.**

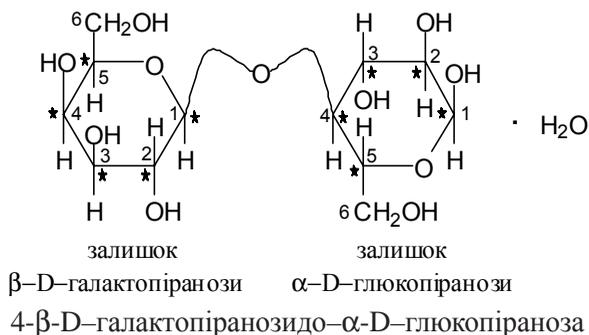
Випробування на чистоту. Додішку **інвертного цукру** визначають взаємодією з мідно-тартратним реактивом (Фелінга) – не повинен випадати жовтий або червоний осад.

Кількісне визначення. Проводять рефрактометричним, поляриметричним методом або після гідролізу в присутності кислоти хлористоводневої методом Бертрана за продуктами взаємодії з реактивом Фелінга.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Для приготування сиропів і як допоміжна речовина при виготовленні лікарських форм.

Цукор молочний, лактоза (*Saccharum lactis*)



Сама назва цього цукру говорить про те, що він зустрічається в молці ссавців; жіноче молоко містить 5–8 % лактози, коров'яче – 4–6 %.

Добування. У промисловому масштабі лактозу отримують як побічний продукт під час виробництва сиру.

Властивості. Білі кристали або білий кристалічний порошок, без запаху, зі слабким солодким смаком. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у спирті, нерозчинний в ефірі та хлороформі.

Кисневий місток, що зв'язує два залишки моносахаридів у молекулі лактози, з'єднує перший атом галактози з четвертим атомом карбону залишку глюкози.

Напівацетальний гідроксил глюкози у молекулі лактози, на відміну від молекули сахарози, залишається вільним, тому лактоза є **мутаротв-ючим і відновлюючим цукром**.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хро-матографія.

2. Водний розчин лактози при нагріванні з розчином амоніаку за-барвлюється в червоний колір.

3. Розчин лактози відновлює **мідно-тарtratний реактив**.

4. Питоме обертання лактози становить від $+54,4^\circ$ до $+55,9^\circ$ (10 %-ний водний розчин у перерахунку на суху речовину). Вимірюван-ня кута обертання проводять через 30 хв. після додавання до розчину лактози 2 крапель розчину амоніаку.

Кількісне визначення лактози проводять тими ж методами, що й глюкози.

Зберігання. У закупореній тарі.

Застосування. Лактоза відрізняється від решти цукрів відсутністю гігроскопічності й тому використовується для приготування порошків з речовинами, що легко гідролізуються. Її кристали мають насипну густину, близьку до густини більшості отруйних і сильнотіючих речовин, і тому лак-тоза широко використовується для виготовлення тритурацій. Входить мо-лочний цукор і до складу сумішей для дитячого дієтичного харчування.

Лікарські речовини з групи глікозидів

Глікозиди – це природні вуглеводовмісні речовини, в яких глікозиль-на частина молекули (циклічна форма цукрів) з'єднана з органічним ра-дикалом, який не є цукром (аглікон або генін).

За природою цукрової частини глікозиди ділять на дві групи: пірано-зиди й фуранозиди. Розрізняють також α - і β -глікозиди залежно від кон-фігурації вуглевода, з'єданого з агліконом. Цукрова частина молекули може містити один або декілька з'єднаних між собою цукрів.

Зв'язок цукрового залишку з геніном здійснюється або через окси-ген (О-глікозиди), або через нітроген (N-глікозиди), або через сульфур (тіоглікозиди).

О-глікозиди за характером аглікону поділяють на:

- 1) фенологікозиди (глікозиди толокнянки – арбутин);
- 2) антрахінонглікозиди (глікозиди жостеру, ревеню, алое);
- 3) флавоноглікозиди (катехіни, **рутин**);
- 4) нітрогеновмісні (амигдалін);
- 5) глюкоалкалоїди (соласодин);
- 6) стероїдні глікозиди (серцеві глікозиди);
- 7) дубильні речовини (**танін**);
- 8) сапоніни.

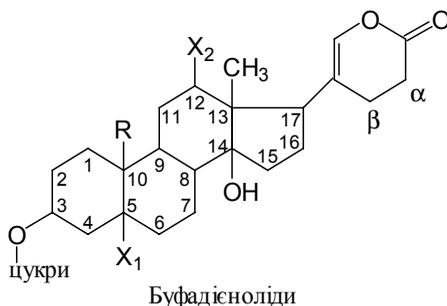
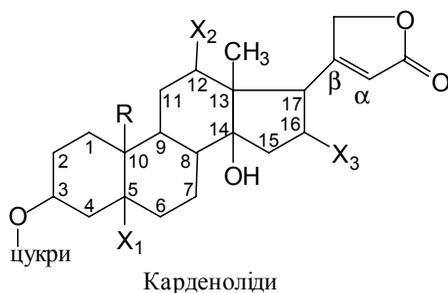
Серцеві глікозиди

Серцеві глікозиди – біологічно активні речовини, що містяться в деяких видах рослин або виділеннях деяких видів жаб і здатні в малих дозах проявляти специфічну дію на серцевий м'яз.

Цукри, що входять до складу серцевих глікозидів, окрім глюкози і рамнози, є специфічними для цієї групи речовин. Це 6-дезоксигексози (L-рамноза), 2,6-дезоксигексози (D-дигітоксоза) або їх 3-О-метиллові етери (D-цимароза, L-олеандроза).

Аглікони (геніни) серцевих глікозидів мають стероїдну структуру, тобто є похідними циклопентанпергідрофенантрону.

За хімічною будовою аглікони можна поділити на дві групи, що відрізняються структурою приєднаного в положенні 17 лактонного циклу. Серцеві глікозиди, що містять п'ятичленне лактонне кільце, прийнято називати карденолідами, а такі, що містять шестичленне лактонне кільце з двома подвійними зв'язками, – буфадієнолідами:



Специфічна дія глікозиду на серце зумовлена наявністю в молекулі аглікону лактонного циклу в положенні 17 і гідроксилу в положенні 14. На кардіотонічну дію великий вплив має замісник у положенні 10. Для більшості агліконів це метильна або альдегідна група.

Радикали агліконів деяких карденолідів

Аглікони	Радикали			
	R	X ₃	X ₂	X ₁
Дигітоксигенін	-CH ₃	-	-	-
Гітоксигенін	-CH ₃	-OH	-	-
Дітоксигенін	-CH ₃	-	-OH	-
Олеандригенін	-CH ₃	-OCOCH ₃	-	-
Строфантин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	-	-	-OH

Ідентифікація: Для ідентифікації серцевих глікозидів можуть бути використані загальні реакції.

Перша група кольорових реакцій дозволяє підтвердити наявність у молекулі **стероїдного циклу**. До них належать:

1. Реакція Лібермана – Бурхардта: невелику кількість речовини розчиняють у декількох краплях кислоти оцтової льодяної й змішують з сумішшю оцтового ангїдриду і кислоти сульфатної концентрованої. Повільно з'являється забарвлення, що переходить від рожевого до зеленого або синього. Цю реакцію дають глікозиди, які при обробці сильними кислотами здатні до дегідратації.

2. Реакція Розенхейма: до хлороформного розчину речовини додають 96 %-ну кислоту трихлороцтову – з'являється забарвлення, яке поступово змінюється від рожевого до лілового і синього. Ця реакція характерна для стероїдів, які містять дієнову групу або здатні утворювати її під впливом реактиву.

3. Стероїдний цикл у карденолідах виявляють також флуориметричним методом, використовуючи як реактив суміш кислот фосфорної і сульфатної з феруму (III) хлоридом; розчин феруму перхлорату в кислоті сульфатній і т. ін.

Друга група кольорових реакцій ґрунтується на виявленні **п'ятичленного лактонного циклу** в молекулі карденолідів. До їх числа належать:

1. Реакція Легалія – при взаємодії в лужному середовищі з натрію нітропрусидом з'являється і поступово зникає червоне забарвлення.

2. Реакція Раймонда – в лужному середовищі з *m*-динітробензолом з'являється червоно-фіолетове забарвлення.

3. Реакція Бальєта – з лужним розчином кислоти пікринової з'являється оранжево-червоне забарвлення. Для підтвердження шестичленного лактонного кільця в буфадієнолідах використовують розчин стибію (III) хлориду; при нагріванні з'являється лілове забарвлення.

Третя група реакцій полягає у виявленні **цукрового компонента**. З цією метою після кислотного гідролізу можуть бути використані притаманні цукрам реакції, що ґрунтуються на їх відновних властивостях (реакції з реактивом Фелінга, “срібного дзеркала” і т. ін.). Специфічними для 2-дезоксичукрів, що містяться в молекулах більшості серцевих глікозидів, є:

1. Реакція Келлера – Кіліані: розчин глікозиду в кислоті оцтовій льодяній, що містить феруму (III) хлорид, нашаровують на кислоту сульфатну концентровану. На межі двох шарів з'являється лілово-червоне або буре кільце, верхній шар забарвлюється в синій або синьо-зелений колір. Реакція відбувається тільки тоді, коли дезоксицукор знаходиться у вільному стані або займає крайнє положення в молекулі глікозиду.

2. Реакція Пезеца: при нагріванні глікозиду з ксантгідролом або антроном у присутності кислоти оцтової льодяної з наступним додаванням декількох крапель кислоти сульфатної або фосфорної з'являється червоне або зелене, синьо-зелене забарвлення. У ході реакції під дією кислот концентрованих цукровий компонент утворює фурфурол або його похідні, які конденсуються з ксантгідролом або антроном.

Ідентифікувати лікарські речовини з групи серцевих глікозидів можна за питомим обертянням. Перспективний також спосіб, що базується



на побудові хроматографічних діаграм, які показують залежність R_f від системи розчинників. Використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометрично, фотокolorиметрично за продуктами взаємодії в лужному середовищі з нітропохідними ароматичного ряду. Якісну і кількісну оцінку серцевих глікозидів проводять також за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), що дозволяє визначити не тільки основні, але й супутні глікозиди.

Біологічним методом контролю встановлюють найменші дози стандартної і досліджуваної речовин, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують вміст жаб'ячих одиниць дії (ЖОД), котячих (КОД), голубиних (ГОД) в одному грамі речовини, що досліджується, в одній таблетці або в одному мілілітрі розчину.

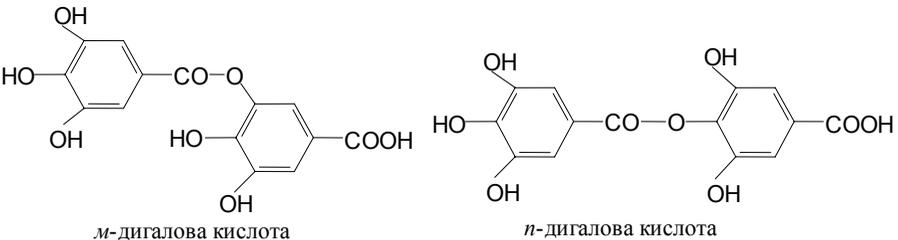
Зберігання. Серцеві глікозиди та їх препарати зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла і вологи.

Застосування. Як кардіотонічні засоби. Відрізняються вони за силою, тривалістю, швидкістю проявлення дії, впливом на центральну нервову систему.

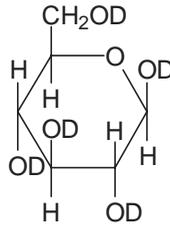
Дубильні речовини, або таніни

Дубильні речовини поділяються на конденсовані, або таніни, що не гідролізуються (так звані катехінові таніни), і таніни, що гідролізуються (галотаніни).

Галотаніни (псевдоглікозиди) є похідними **глюкози** й дигалової кислоти. Існує два ізомери – *m*- і *n*-дигалові кислоти.



Із танінів, що використовуються в медицині, найбільше значення має пентадигалойл-глюкоза:



D – залишок дигалової кислоти

Танінам притаманні характерні **властивості**:

Легко розчиняються в гарячій воді з утворенням колоїдних розчинів.

Здатні осаджувати білки з розчинів, утворювати нерозчинні сполуки з тканинами, що містять желатину (дубити шкіру).

Легко окиснюються, особливо в лужному середовищі; з амоніачним розчином калію фериціаніду вони дають насичене червоне забарвлення.

Наявність **фенольних гідроксилів** зумовлює реакцію дубильних речовин із солями феруму (III) – з'являється чорно-зелене або синьо-чорне забарвлення.

Таніни утворюють осад з розчинами багатьох **алкалоїдів** та інших органічних речовин основного характеру.

Танін (Taninum)

Властивості. Аморфний порошок світло-жовтого або бурувато-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом, терпкий на смак. Легкорозчинний у воді і спирті, дуже мало розчинний в ефірі, хлороформі і бензолі. Водні розчини мають кислу реакцію.

Ідентифікація:

1. Водний розчин таніну з рівним об'ємом кислоти сульфатної розведеної утворює об'ємний жовтуватий осад.

2. Розчин таніну з розчином **феруму (III) хлориду** дає чорне з синім відтінком забарвлення, що зникає від додавання кислоти сульфатної розведеної.

Випробування на чистоту. Домішки камеді, декстрину, цукру й солей визначають, додаючи до розчину таніну спирт, а потім ефір. Розчин має залишатися прозорим.

Зберігання. У закупореній тарі, в сухому місці.

Застосування. В'яжучий і протизапальний засіб; для полоскання або для змащування при опіках.

Оскільки танін із солями алкалоїдів і важкими металами утворює нерозчинні сполуки, його використовують як протиотруту при отруєннях цими речовинами (промивання шлунка 0,5 %-ним водним розчином).

Лікарські речовини з групи вітамінів

Вітаміни – це органічні сполуки різної хімічної структури. Вони входять до складу ферментних систем, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що протікають у живій клітині та беруть участь в обміні речовин. Організм людини і тварин не синтезує вітаміни або синтезує їх у недостатній кількості (нікотинова кислота) і тому повинен отримувати їх з їжею. В деяких випадках вітаміни утворюються в тканинах тварин у результаті хімічних перетворень речовин, які є їх попередниками (прорітін).

Спочатку існувала класифікація вітамінів за літерами латинської абетки, тобто в міру відкриття окремих вітамінів їх позначали буквами латинського алфавіту, а також класифікували їх за біологічним значенням. Так, вітамін Е – токоферол (такий, що несе дітонародження), С – аскорбутичний.

Було введено також класифікацію за фізичними властивостями, згідно з якою всі вітаміни ділилися за розчинністю на дві великі групи: водо- та жиророзчинні.

Найвдалішою можна вважати хімічну класифікацію, згідно з якою всі вітаміни ділять на такі групи:

I. Вітаміни аліфатичного ряду: кислота аскорбінова (вітамін С), кислота пангамова (вітамін В₁₅), кислота пантотенова (вітамін В₃).

II. Вітаміни аліциклічного ряду: ретиноли (вітаміни групи А), кальцифероли (вітаміни групи D).

III. Вітаміни ароматичного ряду: вітаміни групи К.

IV. Вітаміни гетероциклічного ряду: токофероли (вітаміни групи Е), біофлавоноїди (вітаміни групи Р), нікотинова кислота та її амід (вітаміни групи РР), піридоксини (вітаміни групи В₆), тіамін (вітамін В₁), кислота фолієва (вітамін В₉), рибофлавін (вітамін В₂), кобаламіни (вітаміни групи В₁₂).

Вітаміни аліфатичного ряду

До похідних полігідрокси-γ-лактонів ненасичених карбонових кислот належить кислота аскорбінова. Вона широко розповсюджена в природі. Особливо багатий на неї рослинний світ: свіжі овочі, фрукти, глиця та ін. У промисловості кислоту аскорбінову синтезують з D-глюкози.

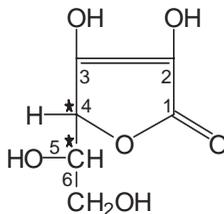
До вітамінів аліфатичного ряду, похідних естерів глюконової кислоти, належить кислота пангамова (вітамін В₁₅). У медицині використовують її кальцієву сіль.

Кислота пангамова входить до складу рисових висівок, дріжджів, крові, печінки. За хімічною структурою це естер D-глюконової і диметиламінооцтової кислот.

До вітамінів аліфатичного ряду, похідних β-амінокислот, належить кислота пантотенова. Багаті на неї дріжджі, ікра, печінка та яєчний жовток.

У медичній практиці застосовується кальцієва сіль кислоти пантотенової.

Кислота аскорбінова (Acidum ascorbicum) (ДФУ)



γ-Лактон-2,3-дегідрo-L-гулонової кислоти
(R)-5-[(S)-1,2-Дигідроксіетил]-3,4-дигідрокси-5H-фуран-2-он



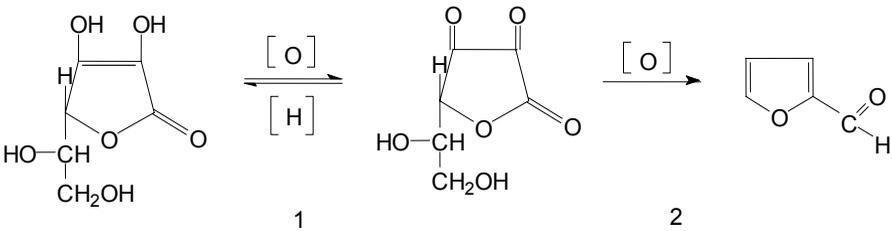
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря і вологи. Легкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі. Плавиться при температурі близько 190 °С із розкладанням.

За рахунок ендіольного угруповання кислота аскорбінова проявляє відновні й кислотні властивості.

Її кислотний характер прийнято пояснювати рухомістю гідрогена гідроксильної групи в положенні 3; при титруванні лугом кислота аскорбінова поводить себе як одноосновна кислота.

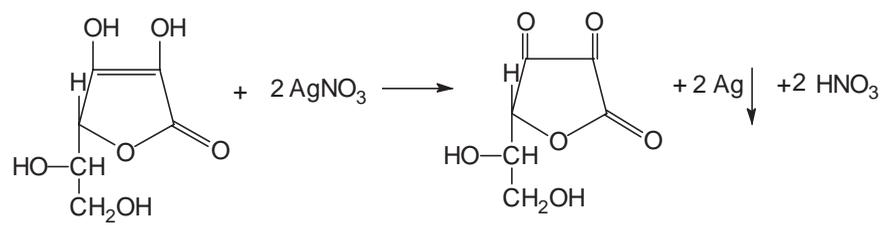
Аскорбінова кислота окиснюється у дві стадії:

- 1) оборотний процес окиснення до дегідроаскорбінової кислоти (кетонна форма);
- 2) необоротний процес окиснення, який врешті-решт призводить до утворення фурфуролу:



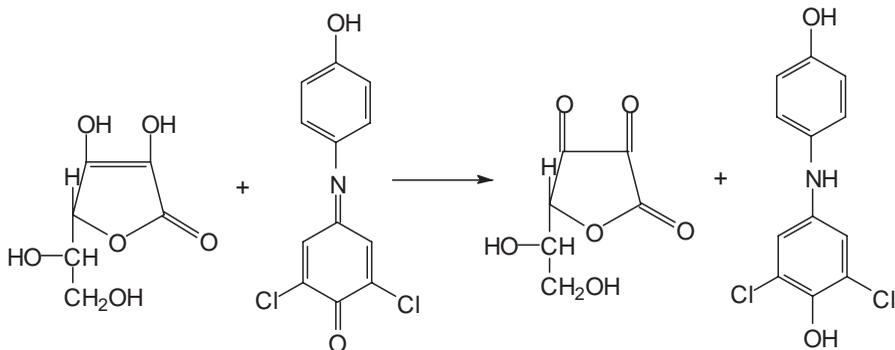
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: УФ- та ІЧ-спектроскопія, визначення рН та питомого оптичного обернення.
2. До розчину кислоти аскорбінової додають кислоту нітратну розведену та розчин аргентуму нітрату – випадає сірий осад металічного срібла:

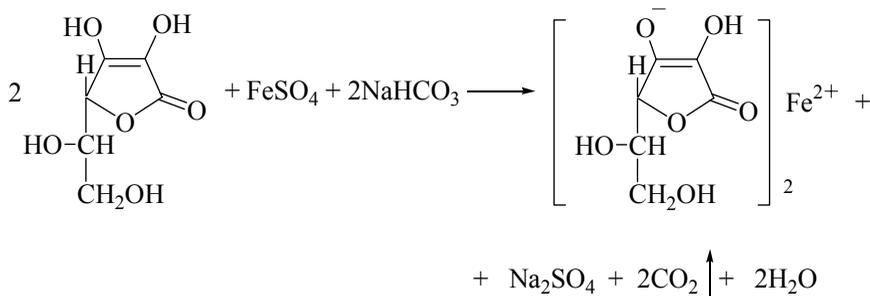


3. Нефармакопейні реакції:

а) при додаванні до розчину кислоти аскорбінової по краплях розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу його синє забарвлення зникає:

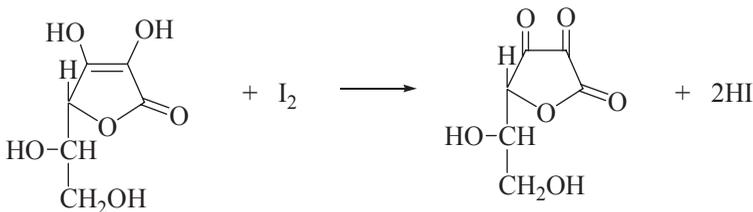


б) Кислота аскорбінова з феруму (II) сульфатом у присутності натрію гідрокарбонату утворює феруму аскорбінат, забарвлений у фіолетовий колір:

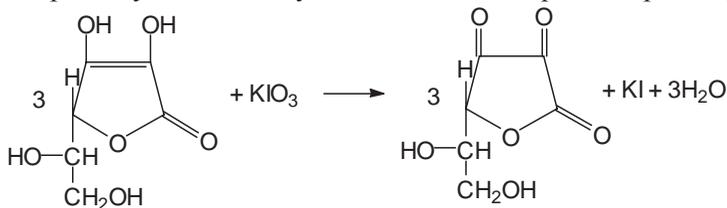


Кількісне визначення:

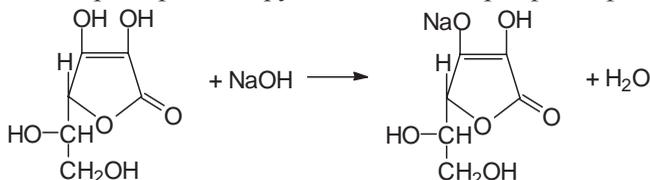
1. Йодометрія в присутності кислоти сульфатної розведеної, пряме титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$:



2. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, індикатор – крохмаль, $s = 3$. У момент еквівалентності надлишок розчину калію йодату викликає синє забарвлення розчину:



3. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$:



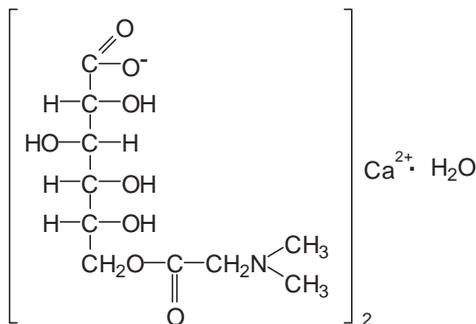
4. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту, $s = 1$. Метод використовують для визначення вмісту кислоти аскорбінової в рослинній сировині.

5. Інші редокс-методи (йодохлорометрія, цериметрія та ін.).

Зберігання. У закупореній тарі із темного скла.

Застосування. У профілактичних і лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок.

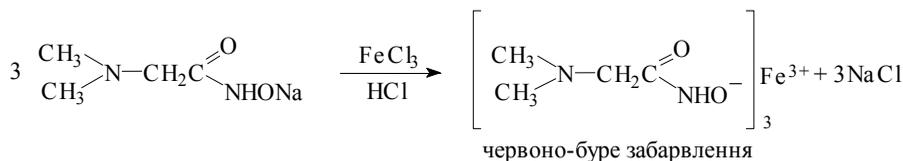
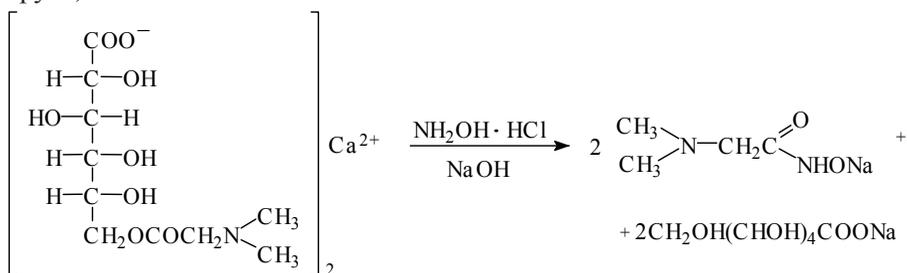
Кальцію пангамат (Calcii pangamas)



Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок з характерним запахом. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді і практично нерозчинний в органічних розчинниках.

Ідентифікація:

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. Залишок кислоти глюконової підтверджують за реакцією з солями феруму (III) по утворенню світло-зеленого забарвлення.
4. При нагріванні розчину субстанції з натрію гідроксидом відчувається запах амінів.
5. Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату (естерна група):



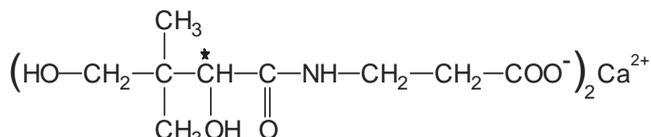
Кількісне визначення. Враховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25 % кальцію глюконату й 6 % кальцію хлориду, кількісно визначають вміст:

- 1) нітрогену – методом ацидиметрії у неводному середовищі (3,6–4,2 %);
- 2) кальцію – методом комплексонометрії (5,8–7,4 %);
- 3) хлоридів – методом зворотної аргентометрії за Фольгардом (не більше 2,2 %);
- 4) суми карбоксильних груп – методом іонообмінної хроматографії (11,0–15,0 %).

Зберігання. У сухому місці, у добре закупорених склянках.

Застосування. При різноманітних формах атеросклерозу, цирозу печінки, алкоголізмі та інших захворюваннях. Використовують у вигляді таблеток. Кальцію пангамат позитивно впливає на обмін речовин – поліпшує ліпідний обмін, підвищує засвоєння тканинами кисню.

Кальцію пантотенат (Calcii pantothenas)

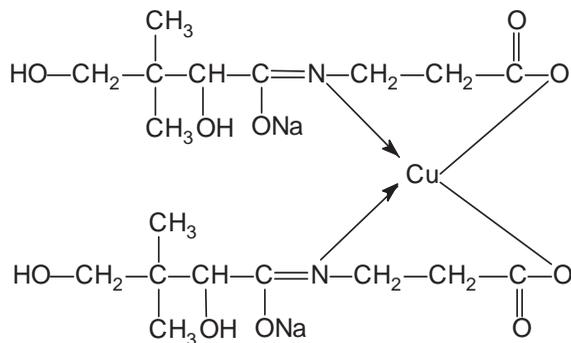


Кальцієва сіль *D*-(+)- α,γ -дигідрокси- β,β -диметилбутирил-*N*-амід- β' -амінопропіонової кислоти

Властивості. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, дуже мало розчинний в органічних розчинниках.

Ідентифікація:

1. Питоме обертання від +25 до +28° (5 %-ний водний розчин)
2. Субстанція дає реакції на іони кальцію.
3. Із розчином купруму (II) сульфату в лужному середовищі субстанція утворює комплекс синього кольору (β -аланін):



4. Залишок α,γ -дигідрокси- β,β -диметилмасляної кислоти визначають після лужного гідролізу. Субстанцію кип'ятять з розчином натрію гідрок-

Застосування. Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневрити та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

Вітаміни аліциклічного ряду

До вітамінів аліциклічного ряду належать **ретиноли** (вітаміни групи А) і **кальцифероли** (вітаміни групи D). В основі молекули ретинолу лежить триметилциклогексановий цикл, пов'язаний з тетраенольним спряженим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою.

Ретинол отримано з печінки риб у 1909 році. В 1928 р. Ейлер установив, що в деяких рослинах існують речовини, які мають провітамінну активність, тобто є попередниками вітамінів. Провітамінами вітаміну А є α -, β - і γ -каротини.

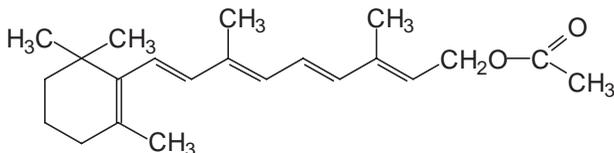
До вітамінів групи D, які називають кальциферолами, або антирахітичними, належать **похідні циклогексанолетиленгідриндану**.

Дотепер відкрито декілька вітамінів групи D: D_1 – $45D_7$, схожих за хімічною будовою, фізико-хімічними властивостями і фармакологічною дією. Практичне використання мають вітамін D_2 (ергокальциферол) і вітамін D_3 (холекальциферол).

Містяться вітаміни D_2 і D_3 в яєчному жовтку, ікрі, вершковому маслі, молоці. Значна їх кількість супроводжує ретинол у печінці й жировій тканині риб і морських тварин.

У медицині застосовують ретинолу ацетат і ергокальциферол.

Ретинолу ацетат (Retinoli acetat) Acherophtholum aceticum*



транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)-
нонатетраен-7,9,11,13-олу-15 ацетат

Властивості. Білі або блідо-жовті кристали зі слабким запахом. Надзвичайно нестійкі під дією кисню повітря і світла. Практично нерозчинні у воді, розчинні у 96 %-ному спирті, хлороформі, ефірі та оліях.

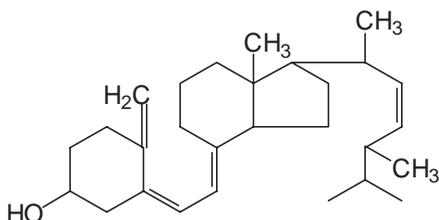
Ідентифікація: Кольорова реакція зі стибію (III) хлоридом у хлороформному середовищі – виникає синє забарвлення.

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометричним методом.

Зберігання. У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, зберігають її в запаєних у потоці азоту ампулах, які оберігають від дії світла, при температурі не вище +5°. Олійні розчини ретинолу ацетату зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10 °С.

Застосування. При авітамініозі, захворюваннях і ураженнях шкіри, захворюваннях очей. Призначають ретинолу ацетат у вигляді драже, гранул, олійних розчинів внутрішньо, внутрішньом'язово і місцево. Під час лікування необхідно враховувати можливість виникнення гіпервітамініозів.

Ергокальциферол (Ergocalciferolum) (ДФУ)



(5Z,7E,22E)-9,10-Секоергоста-5,7,10(19),22-тетраєн-3β-ол

Добування. Хімічна будова вітаміну D₂ близька до стероїдів. Його здобувають опроміненням ультрафіолетовим світлом ергостерину, який екстрагують з дріжджів.

Властивості. Кристалічний порошок білого або злегка жовтуватого кольору чи білі або майже білі кристали. Практично нерозчинний у воді, легко розчинний у 96 %-ному спирті, розчинний у жирних оліях. Чутливий до впливу повітря, тепла та світла. Розчини в легких розчинниках



нестабільні і мають бути використані відразу після приготування. У розчинах можлива залежна від температури і часу оборотна ізомеризація у пре-ергокальциферол. Активність субстанції зумовлена обома компонентами.

Розчин ергокальциферолу в олії – це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

Ідентифікація:

1. Методом ІЧ-спектроскопії.

2. При взаємодії з розчином стибію (III) хлориду в присутності ацетилхлориду утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Ця реакція використовується також при визначенні домішок методом тонкошарової хроматографії і кількісного вмісту методом фотоколориметрії.

Кількісне визначення. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ).

Зберігання. Ергокальциферол зберігають у повітронепроникному контейнері, під азотом, у захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 8 °С. Вміст відкритого контейнера має бути використаний відразу. Лікарські форми ергокальциферолу зберігають у герметично закупорених, доверху заповнених склянках із темного скла, тому що він легко окиснюється киснем повітря, під дією світла поступово розкладається з утворенням токсичних продуктів.

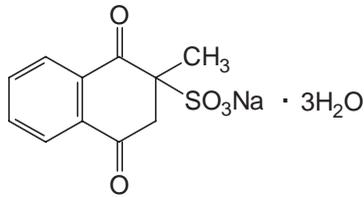
Застосування. У медичній практиці використовують спиртовий (0,5 %-ний) і олійний (0,125 %-ний) розчини вітаміну D₂ для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну. Вітаміни групи D – ефективний засіб для лікування всіх форм вовчанки та інших захворювань шкіри.

Вітаміни ароматичного ряду

До вітамінів ароматичного ряду належать **похідні 2-метил-1,4-нафтохінону** (вітаміни групи К). Вони мають антигеморагічну дію і беруть участь в утворенні протромбіну.

У медичній практиці використовується синтетичний аналог вітамінів групи К – вікасол.

Вікасол (Vikasolum)

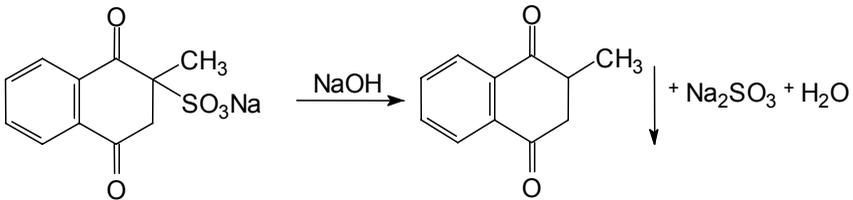


Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат тригідрат

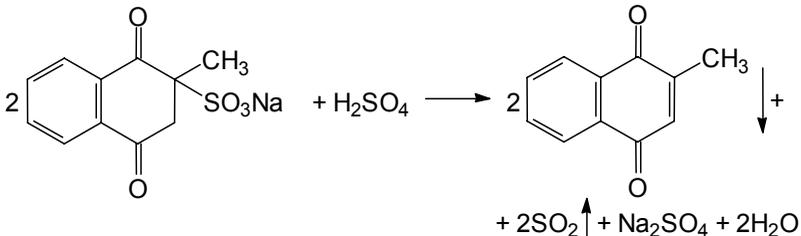
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. При взаємодії з розчином натрію гідроксиду випадає осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують хлороформом, очищають від домішок і визначають температуру плавлення (104–107 °C):



2. При взаємодії вікасолу з кислотою сульфатною концентрованою відчувається запах сульфуру (IV) оксиду (сірчастого газу):



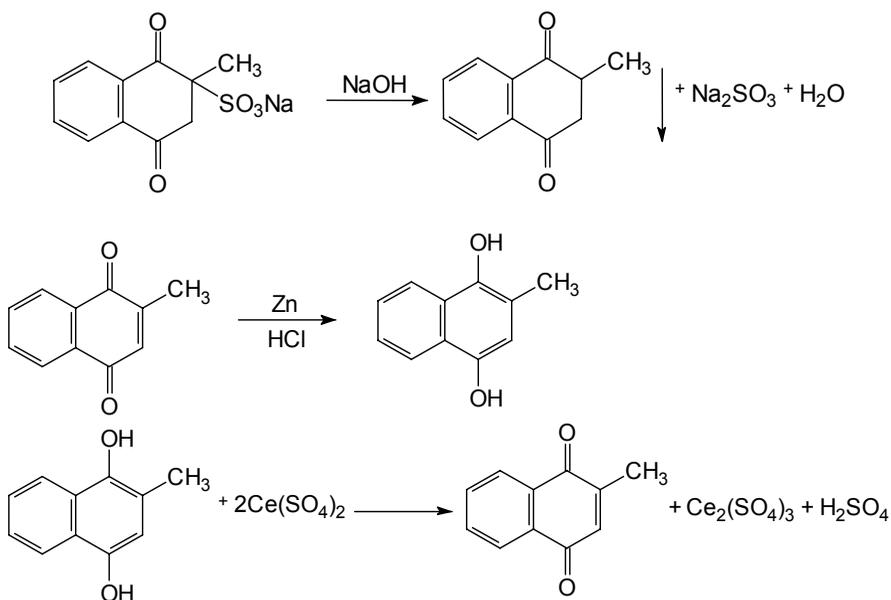
3. Субстанція дає реакції на іони натрію.

Випробування на чистоту. Специфічними домішками у вікасолі є натрію гідросульфід і 2-метил-1,4-нафтогідрокінон-3-сульфонат.

Натрію гідросульфід визначають кількісно йодометричним методом (не більше 2 %).

2-Метил-1,4-нафтогідрокінон-3-сульфонат визначають за допомогою *o*-фенантроліну – не повинен утворюватись осад (домішка не-допустима).

Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування, індикатор – *o*-фенантролін, $s = 1/2$. Взаємодією з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-дигідрокінона, який потім титрують розчином церію (IV) сульфату до появи зеленого забарвлення:



Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Для підвищення зсідання крові при різноманітних кровотечах.

Вітаміни гетероциклічного ряду

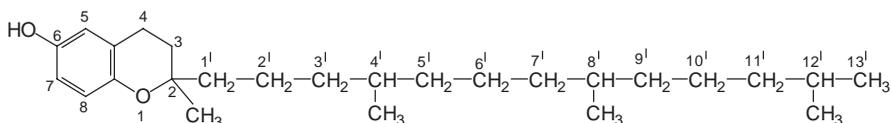
ПОХІДНІ ХРОМАНУ

Вітаміни гетероциклічного ряду, **похідні хроману** (вітаміни групи Е – токофероли), містяться в оліях (кукурудзяній, бавовниковій, льняній, арахісовій, обліпиховій та ін.), а також у зелених частинах рослин, особливо в молодих паростках злаків. Вони також є в невеликій кількості у молоці, вершковому маслі, яєчних жовтках, м'ясі, жирах.

Джерело отримання токоферолів – олія зародків пшениці або кукурудзи.

У промисловості вітамін Е добувають із природних джерел або в результаті синтезу.

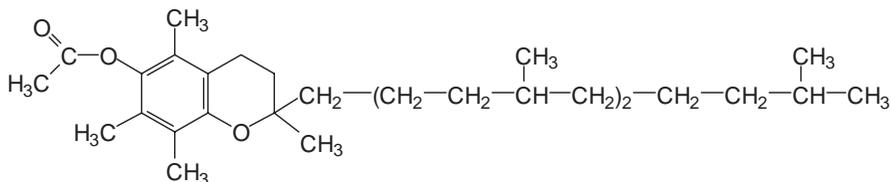
В основі будови вітамінів групи Е лежить молекула токолу – 6-гідроксиди-2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-хроману:



Відрізняються токофероли кількістю метильних груп у ядрі хроману; існує сім природних вітамінів групи Е. Найбільш активний – α -токоферол. У медичній практиці застосовують токоферолу ацетат.

Вітаміни, **похідні фенілхроману** (біофлавоноїди), належать до вітамінів групи Р. З індивідуальних речовин, які проявляють Р-вітамінну активність, широке застосування в медицині має рутин.

Токоферолу ацетат (Tocopheroli acetat)

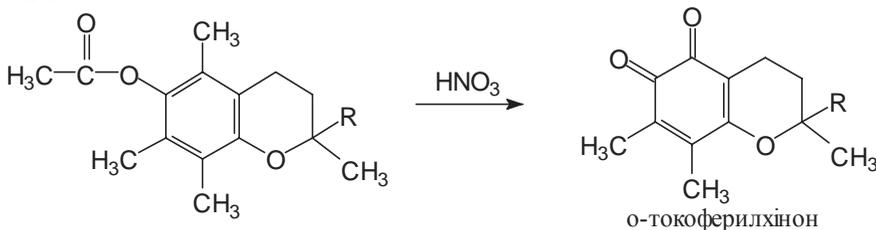


(\pm)-2,5,7,8-Тетраметил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-ацетоксихроман

Властивості. Світло-жовта, прозора, густа, масляниста рідина зі слабким запахом. Практично нерозчинна у воді, розчинна в 96 %-ному спирті і дуже легко розчинна в ефірі, ацетоні, хлороформі та оліях. Під дією світла токоферолу ацетат окиснюється і темніє.

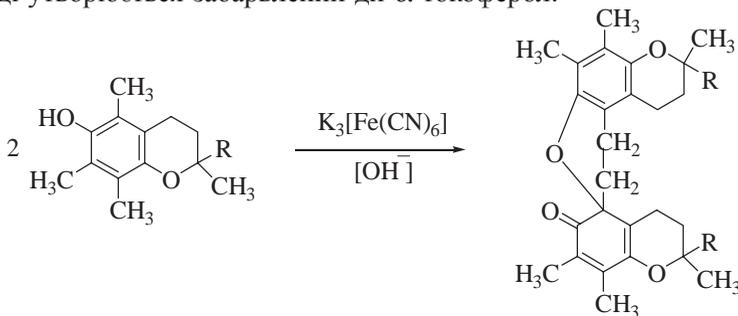
Ідентифікація:

1. Окиснення димлячою нітратною кислотою, при нагріванні на водяному нагрівнику – з’являється червоно-оранжеве забарвлення (*o*-токоферилхінон):

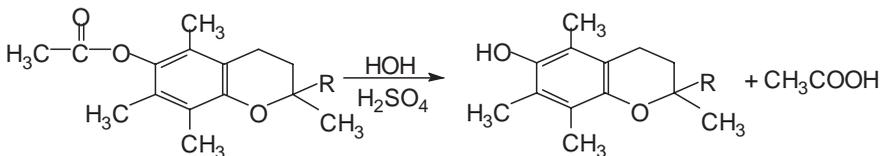


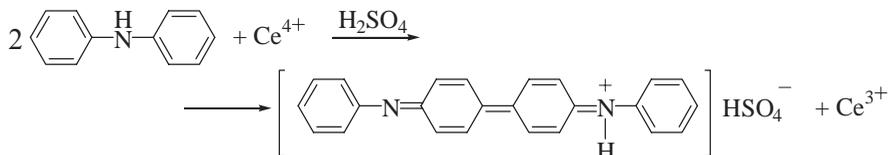
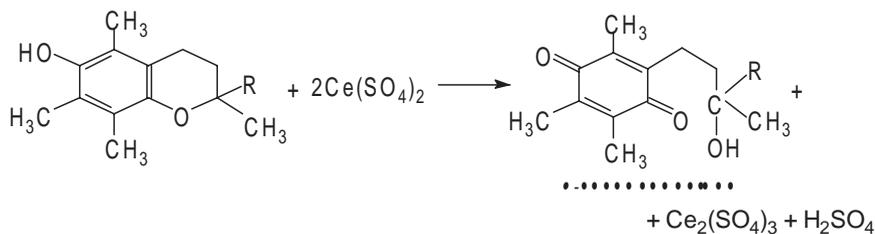
2. Токоферолу ацетат гідролізують розчином калію гідроксиду в абсолютному спирті (при нагріванні), потім додають кислоту сульфатну концентровану – відчувається запах етилацетату.

3. При окисненні токоферолу калію феріціанідом у лужному середовищі утворюється забарвлений ди- α -токоферол:



Кількісне визначення. Цериметрія, пряме титрування після гідролізу, індикатор – дифеніламін, $s = 1/2$:





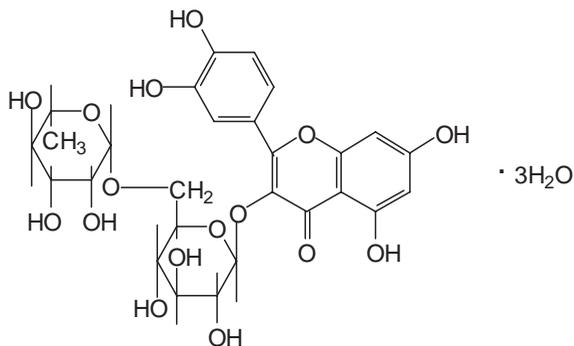
Паралельно проводит контрольний дослід.

Для кількісного визначення токоферолу ацетату можна використувати фотоколориметричний, хроматографічний і спектрофотометричний методи.

Зберігання. В герметично закритих, заповнених доверху склянках із темного скла, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Застосування. При нервових захворюваннях, м'язових дистрофіях, склерозі, для поліпшення зору, при променевої хворобі застосовують спиртовий або олійний концентрат з вмістом від 0,3 до 2 % α -токоферолу, розчин для парентерального застосування, що містить 0,05, 0,1 і 0,2 г α -токоферолу в 1 мл олії, а також драже.

Рутин (Rutinum)



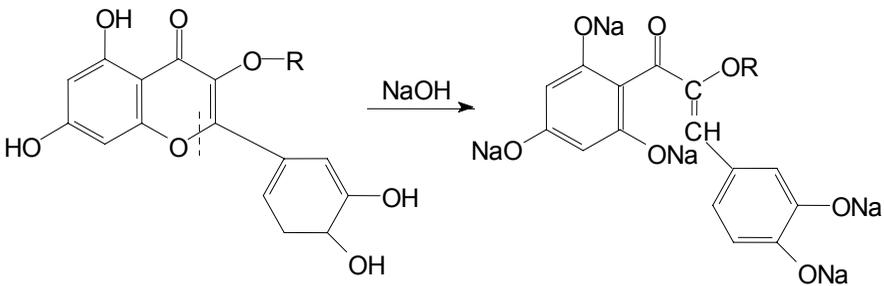
3-Рутинозид кверцетину або 3-рамноглікозил-3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонон

Властивості. Зеленувато-жовтий дрібнокристалічний порошок без запаху і смаку. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у спирті, важкорозчинний у киплячому спирті, практично нерозчинний у розчинах кислот, ефірі, хлороформі, ацетоні та бензолі, розчинний у розбавлених розчинах гідроксидів лужних металів.

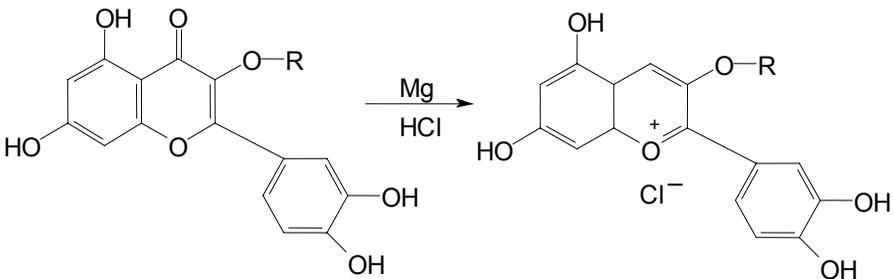
Рутин є глікозидом і при кислотному гідролізі дає аглікон кверцетин і дисахарид – рутинозу, яка складається з **глюкози** і рамнози.

Ідентифікація:

1. При розчиненні субстанції в розчині натрію гідроксиду з'являється жовто-оранжеве забарвлення. В результаті реакції флавоноїд перетворюється в халкон:



2. Рутин відновлюється у кислому середовищі, при цьому утворюються пірилієві солі, які мають червоне забарвлення (ціанінова реакція). Для проведення цієї реакції до спиртового розчину субстанції додають кислоту хлористоводневу концентровану і магнієвий порошок:



3. Залишок **глюкози** виявляють після кислотного гідролізу за реакцією з мідно-тартратним реактивом.

4. Наявність двох максимумів поглинання в УФ-спектрі при 259 і 362,5 нм.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

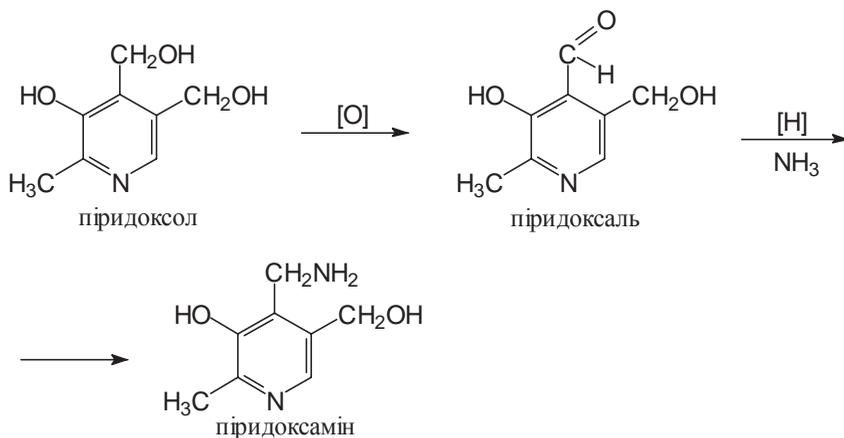
Застосування. Рутин регулює проникність судин, посилює дію кислоти аскорбінової. Використовують його для профілактики і лікування гіпо- та авітамінозу Р, а також для лікування захворювань, пов'язаних із порушенням проникності судин і ураженням капілярів. Випускають рутин у порошок і таблетках. Таблетки, що містять рутин і кислоту аскорбінову, випускають під назвою “Аскорутин”.

ПОХІДНІ ПІРИДИНУ

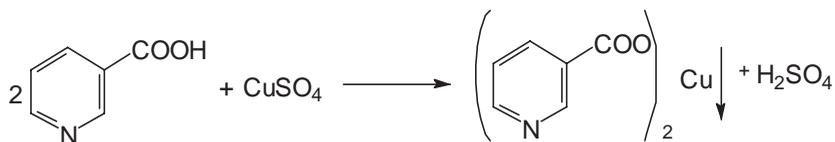
До вітамінів, похідних піридину, належать нікотинава кислота, її амід (вітаміни РР) та оксиметилпіридинові вітаміни (група В₆).

Нікотинава, або β-піридинкарбонова, кислота вперше отримана синтетично Губером у 1867–1870 роках. Її вітамінні властивості виявлено в 1937–1938 роках. У природній сировині зустрічається не сама нікотинава кислота, а нікотинамід, який входить до складу багатьох ферментів. Таким чином, нікотинава кислота є провітаміном нікотинаміду.

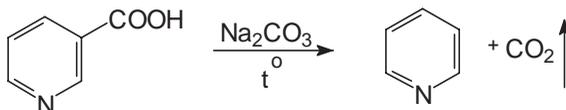
Вітаміни групи В₆ представлені спорідненими речовинами: піридоксол (піридоксин), піридоксаль і піридоксамін, які послідовно перетворюються одна в одну:



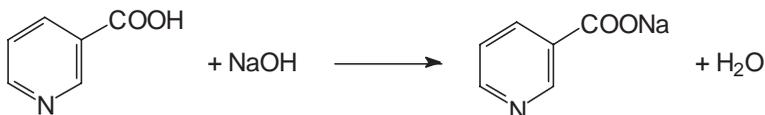
б) утворення купруму нікотинату синього кольору:



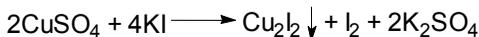
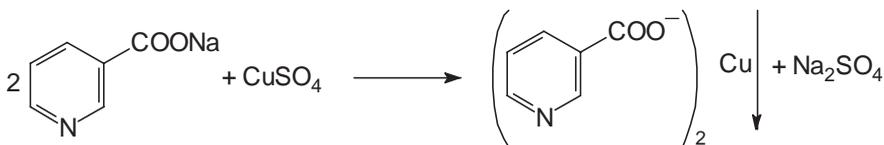
в) при нагріванні речовини з безводним натрію карбонатом виникає запах піридину:



Кількісне визначення. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



2. У розчинах для ін'єкцій кількісний вміст кислоти нікотинової визначають купрійодометричним методом після нейтралізації розчином натрію гідроксиду. Купруму нікотинат відфільтровують, у фільтраті надлишок купруму сульфату визначають йодометрично, індикатор – крохмаль, $s = 2$:

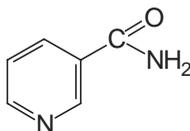


Паралельно проводять контрольний дослід.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Протипелагричний засіб. Кислота нікотинова має судинорозширювальну та гіпохолестеринемічну дію, тому її призначають при захворюваннях печінки, спазмах судин кінцівок, нирок, мозку, при інфекційних захворюваннях. Викликає побічну дію: почервоніння обличчя, відчуття приливу крові до голови.

Нікотинамід (Nicotinamidum) (ДФУ) Nicotinamide*



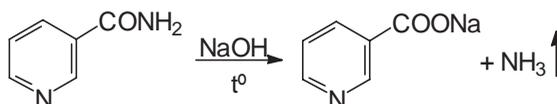
Піридин-3-карбоксамід

Властивості. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді і етанолі.

Нікотинамід має основні властивості.

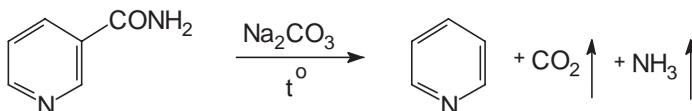
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія.
2. Виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду:

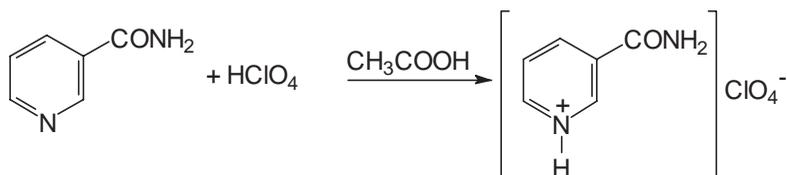


3. Реакція утворення основи Шиффа при взаємодії із ціанбромідним реактивом і аніліном (див. кислоту нікотинову).

4. Нефармакопейна реакція. Нікотинамід розкладається при нагріванні з кристалічним натрію карбонатом – з'являється запах піридину:



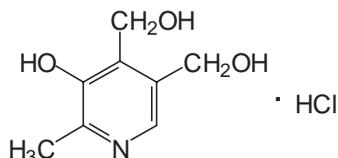
Кількісне визначення. Ацидиметрія у неводному середовищі у суміші кислоти оцтової безводної і оцтового ангідриду, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ):



Зберігання. У щільно закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Аналогічно кислоті нікотиновій, але він не викликає таких побічних реакцій.

Піридоксину гідрохлорид (Pyridoxini hydrochloridum) (ДФУ)

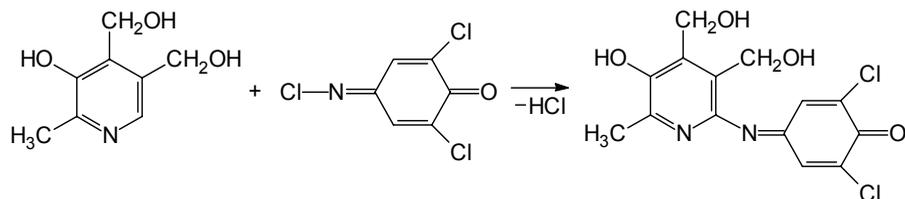


(5-Гідрокси-6-метилпіридин-3,4-дііл)-диметанолу гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті. Плавиться при температурі близько 205 °С із розкладанням.

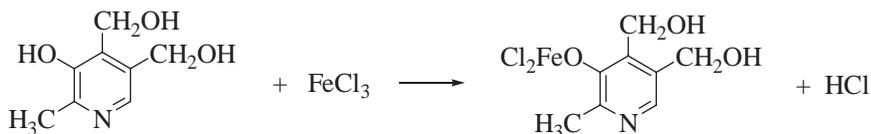
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія (як проявник використовують 2,6-дихлорхінон-хлорід):

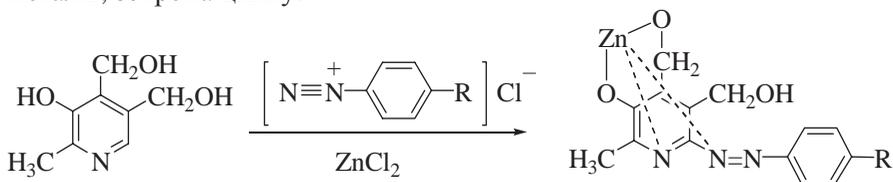


2. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

3. Нефармакопейні реакції: а) при взаємодії з розчином феруму (III) хлориду утворюється червоне забарвлення, яке зникає при додаванні кислоти сульфатної (реакція на фенольний гідроксил):

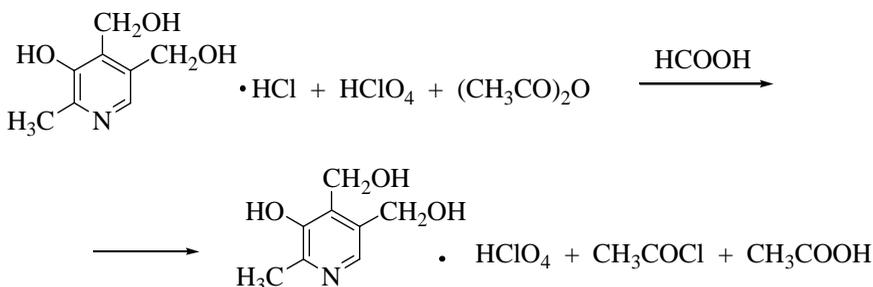


б) піридоксин вступає в реакцію азосполучення із солями діазонію. Утворені азобарвники дають забарвлені комплекси із солями важких металів, зокрема цинку:

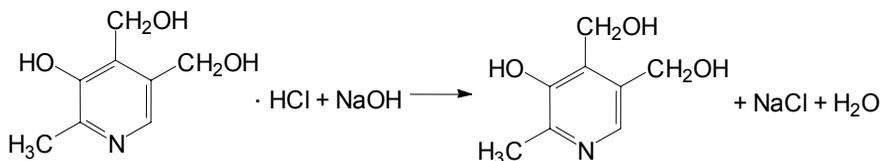
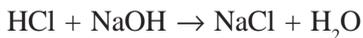


Кількісне визначення:

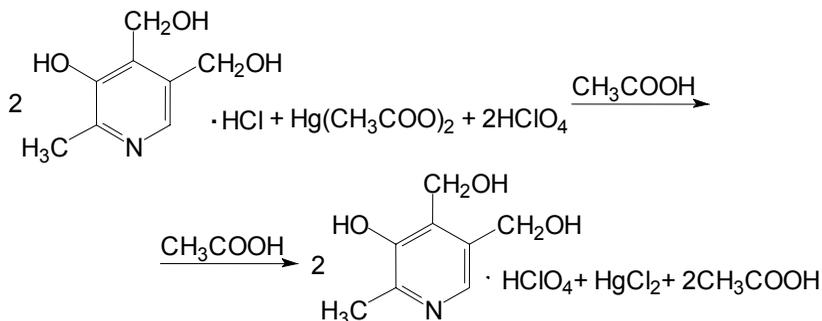
1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід (ДФУ, додаток):



2. Алкаліметрія, пряме титрування у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої і 96 %-ного спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування:



3. Ацидиметрія в неводному середовищі у присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий. Паралельно проводять контрольний дослід, $s = 1$:

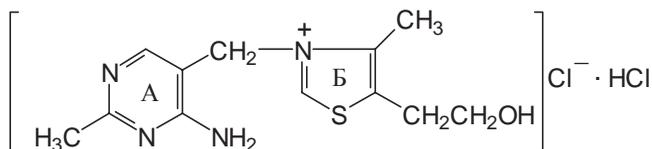


Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному місці.

Застосування. При різноманітних формах паркінсонізму, хореї, гострих і хронічних гепатитах.

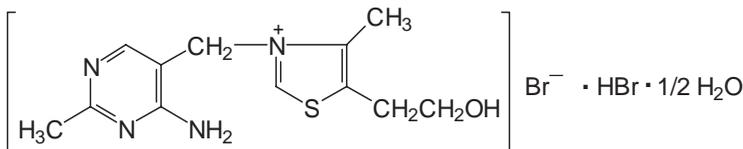
ПОХІДНІ ПРИМІДИНУ І ТІАЗОЛУ

Молекула піримідино-тіазолових вітамінів (вітамінів B_1 – тіамінів) складається з двох гетероциклів – піримідину (А) і тіазолу (Б), з'єднаних між собою метиленою групою:



У медичній практиці використовуються тіаміну гідробромід, тіаміну гідрохлорид, дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид (кокарбоксілаза).

**Тіаміну гідробромід (Thiamini hydrobromidum) (ДФУ)
Thiamine hydrobromide***

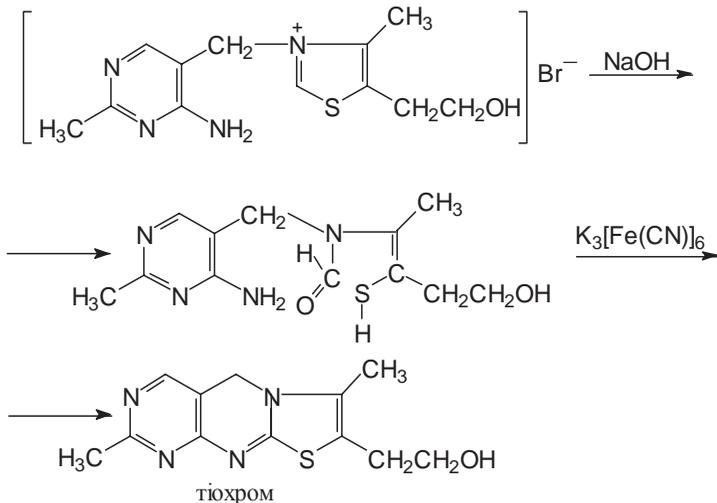


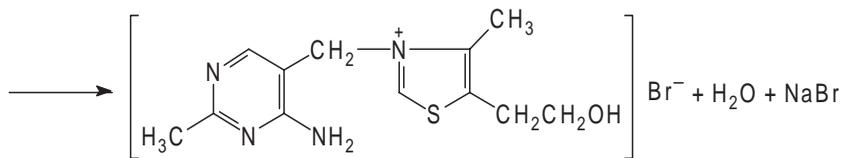
3-[(4-Аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу броміду гідробромід

Властивості. Кристалічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору зі специфічним запахом. Легкорозчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Окиснюється калію феріціанідом у лужному середовищі з утворенням тіохрому, який екстрагують ізоаміловим або бутиловим спиртом, – спиртовий шар дає блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:

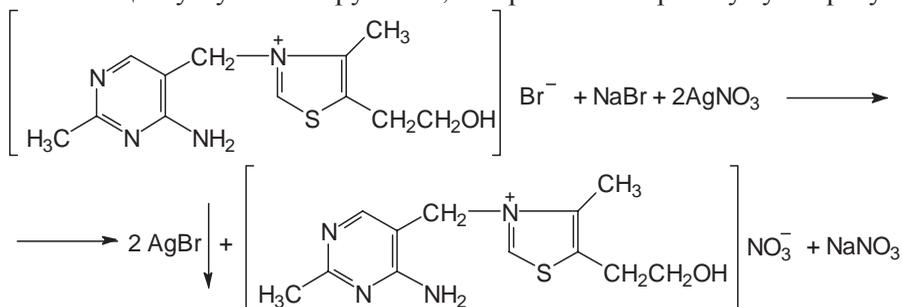




Потім розчин підкислюють кислотою нітратною, додають індикатор – феруму (III) амонію сульфат і 0,1 мл 0,1 М розчину амонію тіоціанату – з'являється червоне забарвлення внаслідок утворення феруму (III) тіоціанату:



Реакційну суміш титрують 0,1 М розчином аргентуму нітрату:

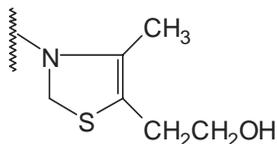


У точці еквівалентності надлишок аргентуму нітрату вступає в реакцію з феруму (III) тіоціанатом – розчин знебарвлюється:

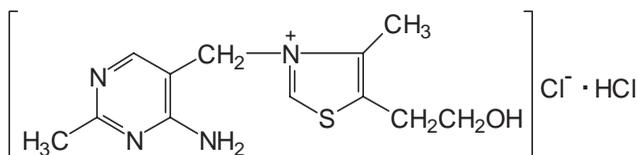


Вміст тіаміну броміду розраховують за різницею об'ємів аргентуму нітрату, амонію тіоціанату і натрію гідроксиду, $s = 1$.

Зберігання. У герметично закритій тарі, що оберігає від дії світла. Не допускається контакт з металами, щоб запобігти відновленню до дигідротіаміну:



Тіаміну гідрохлорид (Thiamini hydrochloridum) (ДФУ)
Thiamine hydrochloride*



3-[(4-Аміно-2-метилпіримидин-5-іл)метил]-5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу хлориду гідрохлорид

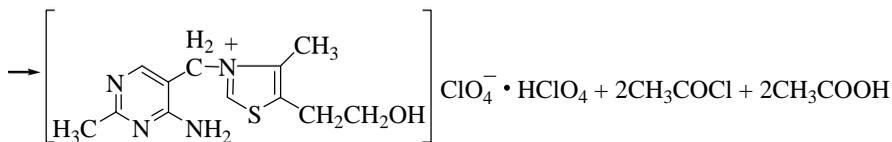
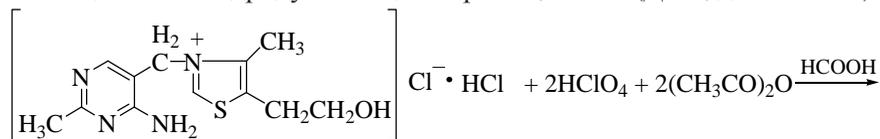
Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору чи безбарвні кристали. Легкорозчинний у воді, розчинний у гліцерині, малорозчинний у 96 %-ному спирті.

Ідентифікація:

1. Методом ІЧ-спектроскопії.
2. Утворення тіохрому аналогічно тіаміну броміду.
3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення.

1. Ацидиметрія в неводному середовищі у суміші кислоти мурашиної і оцтового ангідриду потенціометрично, $s = 1/2$ (ДФУ, доповнення):



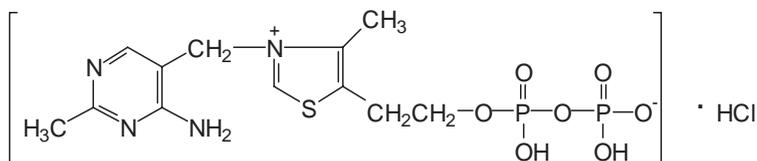
2. Алкаліметрія у суміші 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої і 96 %-ного спирту потенціометрично (ДФУ). У розрахунок беруть різницю об'ємів титранту між двома стрибками потенціалів на кривій титрування, $s = 1/2$.

Можуть бути використані також інші методи кількісного визначення гідрохлоридів органічних основ.

Зберігання. Аналогічно тіаміну броміду.

Застосування. Призначають їх при різноманітних захворюваннях, особливо пов'язаних із порушенням функції нервової системи.

Кокарбоксилаза (Cocarcboxylasum) Cocarcboxylase*



Дифосфорного естеру тіаміну гідрохлорид

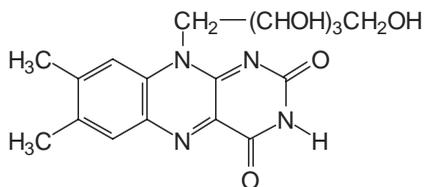
Застосування. Кокарбоксилаза регулює вуглеводний обмін в організмі. Призначають її при аритмії, недостатності коронарного кровообігу та інших серцево-судинних захворюваннях.

ПОХІДНІ ІЗОАЛОКСАЗИНУ

Уперше ізоалоксазинові вітаміни (вітамін В₂) було виділено з молочної сироватки. Назва вітаміну В₂ “рибофлавін” походить від того, що він містить залишок багатоатомного спирту, похідного рибози, а його розчини мають жовтий колір (лат. *flavus* – жовтий).

Рибофлавін міститься в сироватці молока, печінці, нирках, пекарських і пивних дріжджах; у злаках – пшоні, ячмені; у овочах – шпинаті і помідорах.

Рибофлавін (Riboflavinum) (ДФУ) Riboflavine*



7,8-Диметил-10-[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагідроксипентил]
бензо[g]птеридин-2,4(3H,10H)-діон

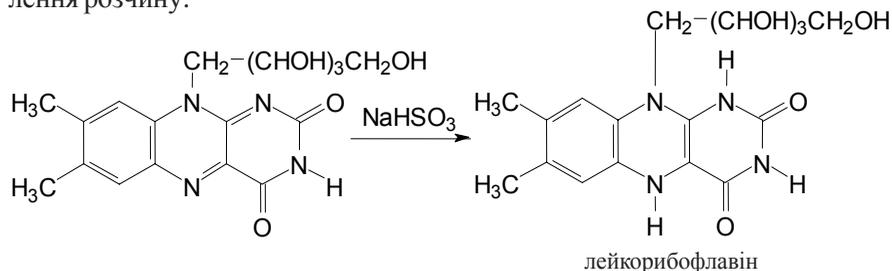
Властивості. Кристалічний порошок жовтого або оранжево-жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді, практично нерозчинний у 96 %-ному спирті. (Субстанція легше розчиняється в розчині 9 г/л натрію хлориду, ніж у воді). Розчини розкладаються під дією світла, особливо в присутності лугу. Виявляє поліморфізм.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обертання, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Розчин субстанції у проникаючому світлі має блідо-зеленувато-жовте забарвлення, у відбитому світлі – інтенсивну жовтувато-зелену флуоресценцію, що зникає при додаванні розчинів мінеральних кислот або гідроксидів лужних металів (ДФУ).

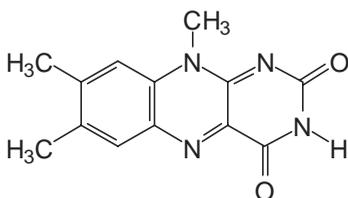
При додаванні натрію гідросульфїту зникає і флуоресценція, і забарвлення розчину:



3. Нефармакопейні реакції: а) при додаванні до рибофлавіну кислоти сульфатної концентрованої з'являється червоне забарвлення, яке переходить в жовте від додавання води.

б) з розчином аргентуму нітрату утворює оранжево-червоне забарвлення (наявність імідної групи).

Випробування на чистоту. Визначають люміфлавін, який утворюється внаслідок змін у хімічній будові речовини під дією світла і лужного середовища:



Визначення домішки люміфлавіну ґрунтується на розчинності його в хлороформі (рибофлавін у хлороформі нерозчинний) – забарвлення фільтрату не повинно перевищувати еталон (ДФУ).

Визначення домішки люміфлавіну проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, доповнення).

Кількісне визначення:

1. Спектрофотометрія (ДФУ).
2. Фотоколориметрія.
3. Флюориметрія.
4. Алкаліметрія після окиснення калію періодатом.
5. Алкаліметрія за замісником після взаємодії з розчином аргентуму нітрату, $s = 1$.

Зберігання. У закупореній тарі, захищеному від світла місці.

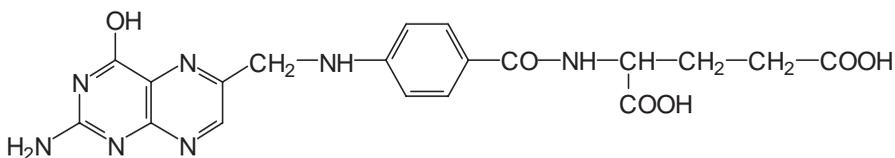
Застосування. При авітамінозах, різноманітних захворюваннях очей, дерматитах, променевої хвороби.

ПОХІДНІ ПТЕРИНУ

Птеринові вітаміни, до числа яких належить кислота фолієва (вітамін В₉), містяться в зеленому листі шпинату, петрушки, салату; в бобових і злакових культурах (пшениця, жито, кукурудза), а також у дріжджах, печінці. Кислота фолієва відіграє важливу роль у процесах кровотворення, а також є фактором росту мікроорганізмів.

Кислота фолієва (Acidum folicum) (ДФУ)

Folic acid*



(2S)-2-[[4-[[[(2-Аміно-4-оксо-1,4-дигідроптеридин-6-іл)метил]аміно]бензоїл]аміно]пентандіонова кислота

Властивості. Кристалічний порошок жовтого або оранжевого кольору. Практично нерозчинний у воді і більшості органічних розчинників.

Розчиняється в розведених кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Розкладається під дією світла, гігроскопічний.

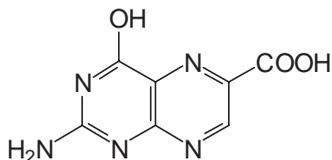
Молекула кислоти фолієвої складається з трьох основних частин: 2-аміно-4-гідроксиптеридину (птерин), *n*-амінобензойної кислоти і зв'язаного з нею залишку глютамінової кислоти.

Кислота фолієва є амфотерною сполукою: основні властивості зумовлені нітрогенами птеридину, кислі – карбоксильними групами і гідроксилем у положенні 4.

Ідентифікація:

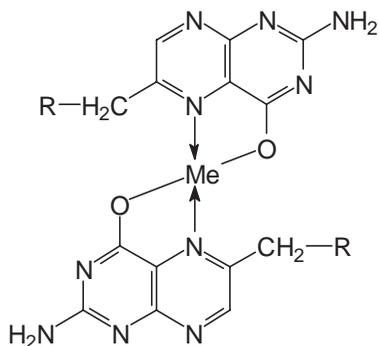
1. Фізико-хімічними методами: визначення питомого обернення, рідинна хроматографія, тонкошарова хроматографія.

2. Нефармакопейні реакції: а) реакція окиснення під дією калію перманганату з утворенням птеридин-6-карбонової кислоти (2-аміно-4-гідрокси-6-птеридинкарбонова кислота), що має блакитну флуоресценцію в УФ-світлі:



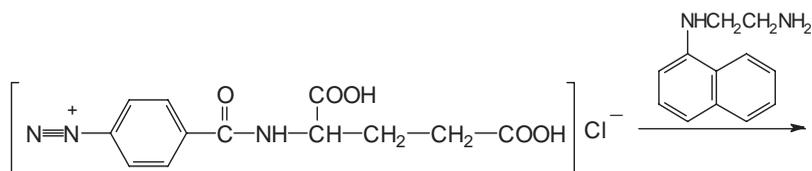
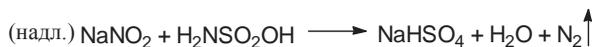
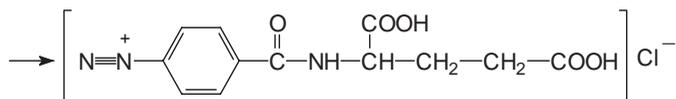
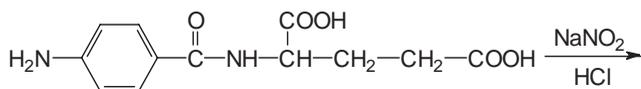
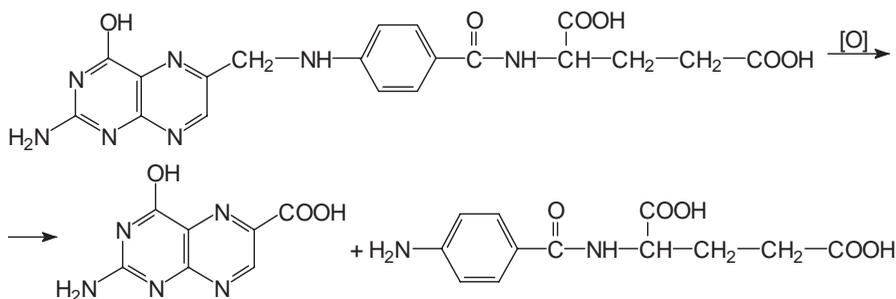
б) визначення УФ-спектральних характеристик фолієвої кислоти.

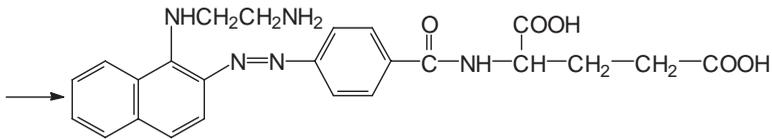
в) завдяки кислотним властивостям кислота фолієва з солями важких металів утворює нерозчинні забарвлені комплекси; із купруму (II) сульфатом – зелений осад, з кобальту (II) нітратом – темно-жовтий осад, з феруму (III) хлоридом – червоно-жовтий. Загальна формула цих солей:



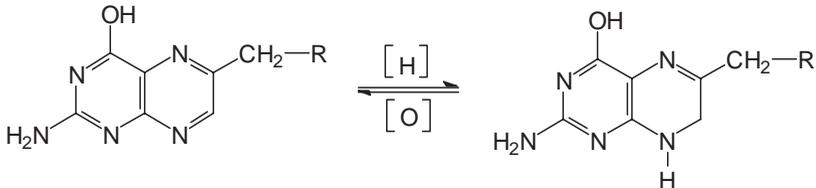
Кількісне визначення:

1. Методом рідинної хроматографії (ДФУ).
2. Фотокolorиметричний і полярографічний методи. В основі методики фотокolorиметричного визначення лежить окиснення кислоти фолієвої калію перманганатом з утворенням *p*-амінобензоїлглутамінової кислоти, її діазотування та азосполучення з *N*-(1-нафтил)-етилендіаміну дигідрохлоридом. У результаті утворюється забарвлений у фіолетовий колір азобарвник:





У полярографічному методі кількісного визначення кислоти фолієвої використовують її здатність відновлюватися в середовищі натрію карбонату до 7,8-дигідрофолієвої кислоти:



7,8-Дигідрофолієва кислота легко окислюється до фолієвої навіть киснем повітря, тому полярографічну чарунку постійно продувають азотом.

Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. Для посилення еритропоезу, при деяких видах анемії, у тому числі при анеміях і лейкопеніях, викликаних ліками та іонізуючою радіацією.

ПОХІДНІ КОРИНУ

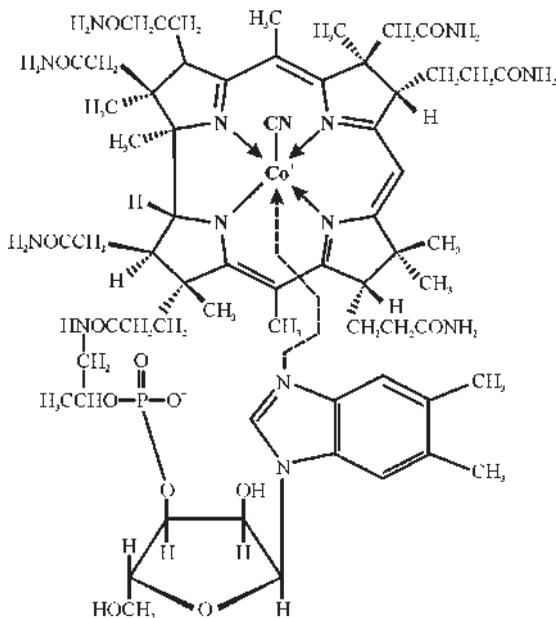
Коринові вітаміни (групи B_{12}) було виявлено в природних продуктах тваринного походження, головним чином у внутрішніх органах. Так, найбагатшим джерелом вітаміну B_{12} є нутроці риб, високий його вміст у печінці кита і ще більший у м'ясі молюсків. В організмі людини і тварин B_{12} синтезується мікрофлорою кишечника і накопичується в печінці, нирках, стінках кишечника.

Вітамін B_{12} (ціанокобаламін) добувають з відходів при виробництві антибіотиків стрептоміцину і хлортетрацикліну.

Молекула ціанокобаламіну складається з двох основних частин. Перша – нуклеотид, що містить 5,6-диметилбензімідазол, зв'язаний з рибозою, яка, у свою чергу, пов'язана естерним зв'язком з кислотою фосфорною. Нуклеотид з'єднаний з макроциклічною кориновою системою (друга частина) пептидним зв'язком. Атом нітрогену 5,6-диметилбензімідазолу в положенні 3 пов'язаний координаційним зв'язком з ато-

мом кобальту. Кобальт утворює хелатну сполуку з ціаногрупою і з атомами нітрогену гідрованих пірольних циклів коринової системи.

Ціанокобаламін (Суанособаламінум)



Властивості. Кристалічний порошок темно-червоного кольору, без запаху, гігроскопічний. Важкорозчинний у воді, розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі, хлороформі, ацетоні.

Ідентифікація:

1. Визначення УФ-спектральних характеристик.
2. Іони кобальту визначають після мінералізації шляхом сплавлення з калію гідросульфатом за взаємодією з натрію 1-нітрузо-2-нафтол-3,6-дисульфатом – з'являється червоне забарвлення.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, в асептичних умовах, у захищеному від світла місці.

Застосування. При злоякісному недовкрів'ї, різноманітних видах анемії, захворюваннях печінки, нервової системи, захворюваннях шкіри та ін.

Лікарські речовини з групи гормонів та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги

Гормони – біологічно активні речовини, які продукуються залозами внутрішньої секреції в малих кількостях і регулюють усі життєво важливі процеси, що протікають в організмі.

Зараз в ендокринології відомо близько 50 гормонів. Для потреб медицини гормони виділяють з ендокринних залоз (це можуть бути як індивідуальні речовини, так і сумарні біопрепарати). Застосовуються також синтетичні та напівсинтетичні аналоги гормонів.

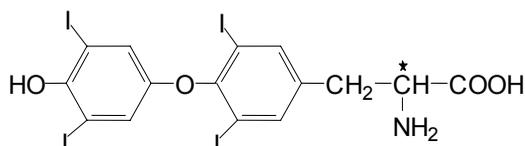
У фармацевтичній хімії прийнято хімічну класифікацію гормонів, відповідно до якої їх можна поділити на дві групи, що їх, у свою чергу, поділяють на підгрупи за залозою-продуцентом. До першої групи відносять гормони – аміноспирти, амінокислоти, поліпептиди, білки і близькі до них за хімічною структурою сполуки (гормони мозкового шару надниркових залоз, гіпофізу, щитовидної і парашитовидних залоз, підшлункової залози).

Друга група гормонів має стероїдну структуру (гормони кори надниркових залоз, жіночі і чоловічі статеві гормони).

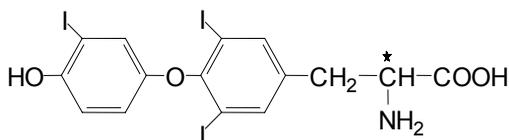
Гормони щитовидної залози

Щитовидна залоза – одна з найважливіших залоз внутрішньої секреції. Порушення її функцій викликає важкі розлади організму: уповільнення обміну речовин, затримку росту, розумового розвитку (кретинізм).

Щитовидна залоза продукує біологічно активні йодовані похідні тироніну:



3,5,3',5'-тетрайодтиронін (тироксин)



3,5,3'-трийодтиронін

У медичній практиці використовують синтетичний *L*-тироксин, а також тиреоїдин, який добувають подрібненням знежирених і висушених щитовидних залоз забійної худоби.

Тиреоїдин (Thyreoidinum)

Властивості. Жовтувато-сірий порошок зі слабким запахом, характерним для висушених тваринних тканин. Нерозчинний у воді та інших розчинниках. Містить гормони *L*-тироксин і *L*-3, 5, 3'-трийодтиронін.

Ідентифікація:

1. Білок виявляють за утворенням жовтого забарвлення після кип'ятіння тиреоїдину в розчині натрію гідроксиду. При подальшому додаванні кислоти сульфатної розведеної розчин знебарвлюється і випадає колоїдний осад.

2. Для виявлення органічно зв'язаного йоду речовину мінералізують, прожарюючи з сумішшю калію нітрату і натрію карбонату. Йодиди, що утворилися, екстрагують водою й ідентифікують за реакцією окиснення хлораміном у середовищі кислоти хлористоводневої. Йод, що виділився, забарвлює хлороформний шар у червоно-фіолетовий колір.

Більш сучасним є метод спалювання тиреоїдину в колбі з киснем. Як поглинальну суміш використовують розчин крохмалю, що містить 0,2 % кислоти сульфамінової. Йод, що утворився при спалюванні, забарвлює поглинальний шар у синій колір.

Кількісне визначення. У тиреоїдині встановлюють вміст органічно зв'язаного йоду. Мінералізацію проводять гідрогену пероксидом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Відбувається утворення йодидів і часткове окиснення їх до йодатів. Після охолодження йодиди окиснюють до йодатів розчином калію перманганату:



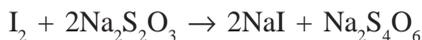
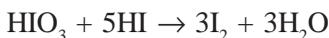
Надлишок калію перманганату і марганцю (IV) оксид видаляють за допомогою натрію нітриту:



Можливий надлишок нітритів руйнують за допомогою сечовини:



У розчині залишається тільки один окисник – кислота йодатна (йод-нувата) в кількості, еквівалентній вмісту йоду в наважці тиреоїдину. Додають розчин калію йодиду, і йод, що виділився, відтитровують натрію тіосульфатом:



Тиреоїдин має містити 0,17–0,23 % йоду.

Вміст органічно зв'язаного йоду в тиреоїдині можна визначити також, використовуючи метод спалювання в колбі з киснем.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла.

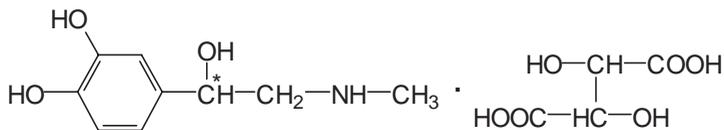
Застосування. При гіпофункції щитовидної залози, що призводить до гіпотиреозу, мікседеми, кретинізму, ожиріння або ендемічного зобу.

Гормони мозкового шару надниркових залоз та їх синтетичні аналоги

Мозковий шар надниркових залоз виробляє гормони адреналін і норадреналін.

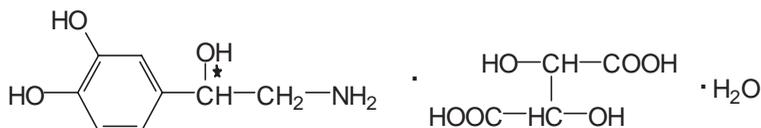
У медичній практиці використовують адреналіну гідрохлорид, адреналіну тартрат (гідротартрат), норадреналіну гідротартрат і їх синтетичні аналоги – мезатон, ізадрин, та деякі інші.

**Адреналіну тартрат (Adrenalini tartras)(ДФУ)
Epinephrine bitartrate***



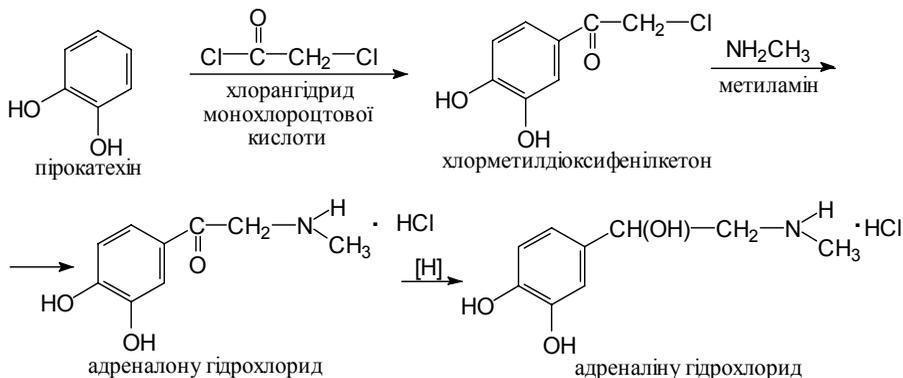
(1R)-1-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-(метиламіно)етанолу гідроген
(2R,3R)-2,3-дигідроксибутандіоат

**Норадреналіну гідротартрат (Noradrenalini hydrotartras)
Levarterenol bitartrate***



(-)-(3',4'-Дигідроксифеніл)-2-аміноетанолу гідротартрат

Добування. Адреналін і норадреналін синтезують за такою схемою:



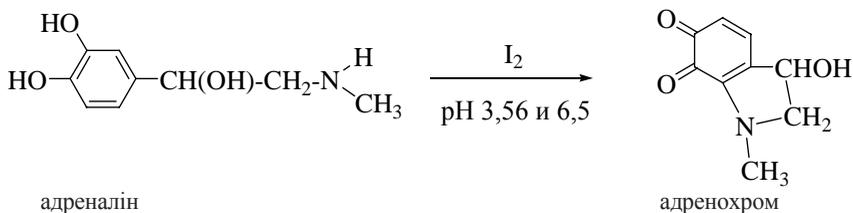
Отриманий у результаті синтезу рацемат розділяють за допомогою винної кислоти, використовуючи різну розчинність гідротартратів у спирті.

Властивості. Адреналіну і норадреналіну гідротартрати – білі або білі з жовтуватим відтінком кристалічні речовини без запаху. Легкорозчинні у воді, практично нерозчинні в ефірі й хлороформі. В етанолі адреналіну і норадреналіну гідротартрати малорозчинні. Подібно до інших фенолів, ці сполуки розчиняються в розчинах лугів, здатні окиснюватись. Під дією світла та кисню повітря утворюють забарвлені продукти окиснення.

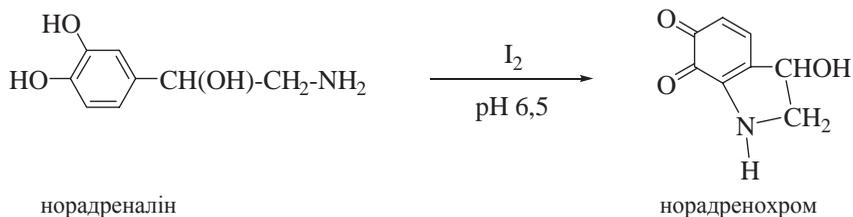
Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: визначенню питомого обертяння після попереднього переведення у хлористоводневу сіль, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. Розрізняти адреналін і норадреналін рекомендується за реакцією окиснення 0,1 М розчином йоду в буферних розчинах, які мають рН 3,56 і 6,5. Адреналін у цих умовах утворює адренохром, котрий надає розчинну темно-червоне (рН 3,56) (ДФУ) або червоно-фіолетове (рН 6,5) забарвлення:



Норадреналін утворює норадренохром (червоно-фіолетового кольору) тільки в розчинах, які мають рН 6,5:



3. До розчину, отриманого в попередньому досліді, додають розчин діетокситетрагідрофурану у кислоті оцтовій льодяній і нагрівають. До охолодженого розчину додають розчин диметиламінобензальдегіду у

суміші кислоти хлористоводневої та кислоти оцтової льодяної. Одержаний і холостий розчини мають бути забарвлені в однаковий жовтий колір.

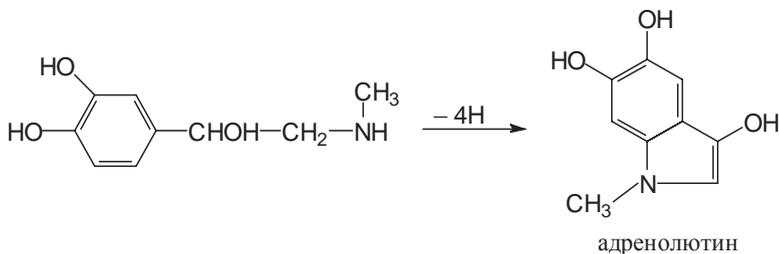
4. Субстанція дає характерну реакцію на тартрати.

5. Нефармакопейні реакції:

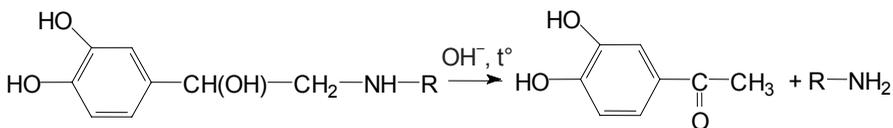
а) з розчином феруму (III) хлориду адреналін і норадреналін утворюють смарагдово-зелене забарвлення, що переходить від додавання краплі розчину аміаку у вишнево-червоне, потім в оранжево-червоне;

б) для виявлення тартрат-іона використовують реакцію з солями калію;

в) у лужному середовищі розчин адреналіну окиснюється киснем повітря з утворенням адренолутину – з'являється жовто-зелена флуоресценція:



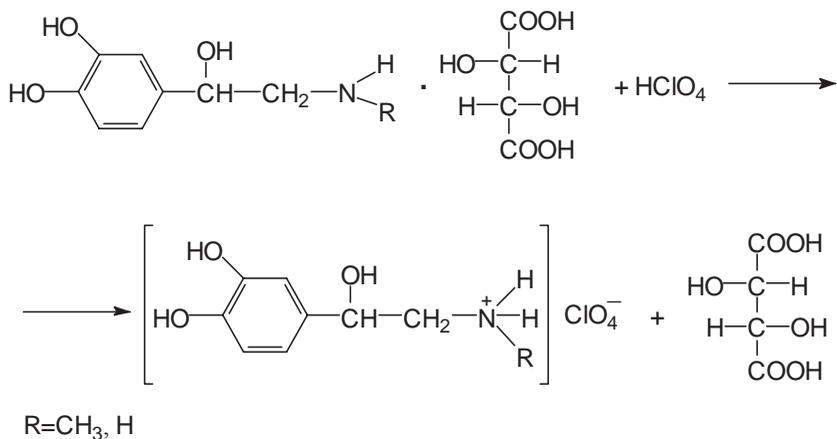
г) при нагріванні з натрію або калію гідроксидом адреналін і норадреналін зазнають гідрамінового розщеплення, утворюючи 3,4-дигідро-ксиацетофенон і метиламін або амоніак:



R=H, CH₃

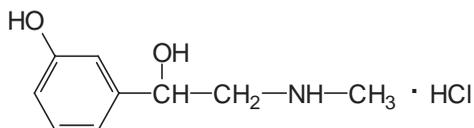
Випробування на чистоту. В адреналіну гідротартраті визначають домішки адреналону і норадреналіну, а в норадреналіну гідротартраті – норадреналону.

Кількісне визначення. Ацидиметрія в неводному середовищі. Титрують у середовищі кислоти оцтової безводної, індикатор – кристалічний фіолетовий (ДФУ) або метиловий фіолетовий, s = 1:



Вміст адреналіну і норадреналіну гідротартратів у розчинах для ін'єкцій визначають методом фотоколориметрії.

Мезатон (Mesatonum) Phenylephrine hydrochloride*



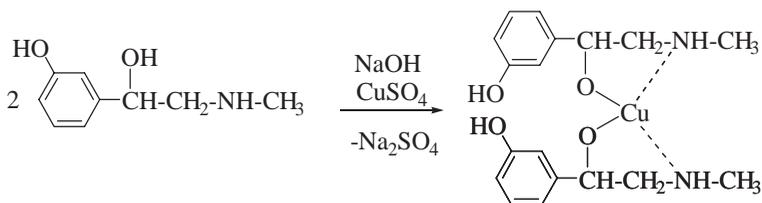
1-(*m*-Гідроксифеніл)-2-метиламіноетанолу гідрохлорид

Властивості. Білий або білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, 96 %-ному спирті і практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

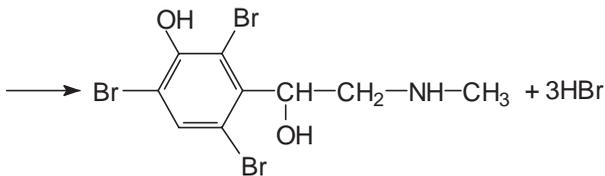
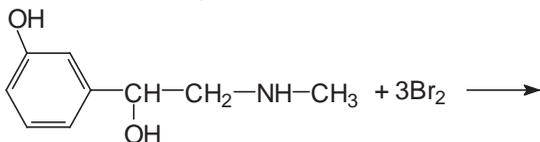
1. Розчин мезатону від додавання розчину феруму (III) хлориду забарвлюється у фіолетовий колір.

2. При взаємодії з розчином купруму (II) сульфату в присутності натрію гідроксиду мезатон утворює комплекс синьо-фіолетового кольору, який, на відміну від ефедрину, не розчиняється в ефірі:



3. Субстанція дає характерні реакції на хлориди.

Кількісне визначення. Броматометрія, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



Мезатон кількісно можна визначити також методом ацидиметрії в неводному середовищі в присутності меркурію (II) ацетату або за зв'язаною кислотою хлористоводневою методами алкаліметрії, аргентометрії, меркуриметрії.

Зберігання. У захищеному від світла місці, у герметично закупореній тарі із темного скла або в запаяних ампулах. Для стабілізації ін'єкційних розчинів адреналіну і норадреналіну гідротартратів додають 0,1 % натрію метабісульфіту [натрію пентаоксодисульфату (IV)].

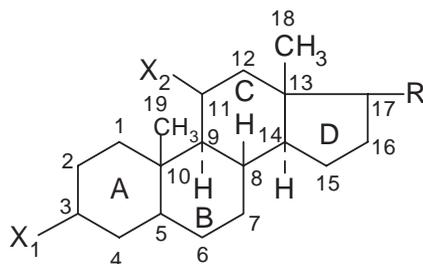
Застосування. Адреналіну гідротартрат, норадреналіну гідротартрат і мезатон використовують як адреноміметичні (судинозвужуючі) засоби. Їх препарати призначають при колапсі, різкому зниженні артері-

ального тиску в результаті травм, отруєнь, при хірургічних втручаннях, для зменшення кровотеч і при втратах крові. В очній і оториноларингологічній практиці використовують 0,1 %-ний розчин адреналіну і 0,5–1 %-ні розчини мезатону.

Стероїдні гормони та їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги

До стероїдних гормонів належать гормони коркового шару надниркових залоз (кортикостероїди) та статеві гормони, які, у свою чергу, поділяються на чоловічі статеві гормони (андрогени), жіночі статеві гормони (естрогени) і гормони жовтого тіла (гестагени, або лutoїдні гормони).

Структурною основою стероїдних гормонів є скелет вуглеводню циклопентанпергідрофенантрону. Загальна формула стероїдних гормонів:



Метильні групи, приєднані до стероїдного циклу в положенні 10 і 13, називаються **ангулярними**. Радикал R і атоми гідрогену (в положеннях 8,9,14) орієнтовані в просторі у *цис*- або *транс*-положенні відносно ангулярних груп. Умовно прийнято вважати, що ангулярні метильні групи розташовані над площиною креслення (зв'язок позначають суцільною лінією). Якщо інші замісники знаходяться в *цис*-положенні, тобто в одній площині з ангулярними групами (β -конфігурація), то їх зв'язки також позначають суцільною лінією, а якщо в *транс*-положенні (α -конфігурація), то пунктирною.

Оскільки в структурі стероїдних гормонів багато спільного, багато в чому спільними є й методи їх аналізу.

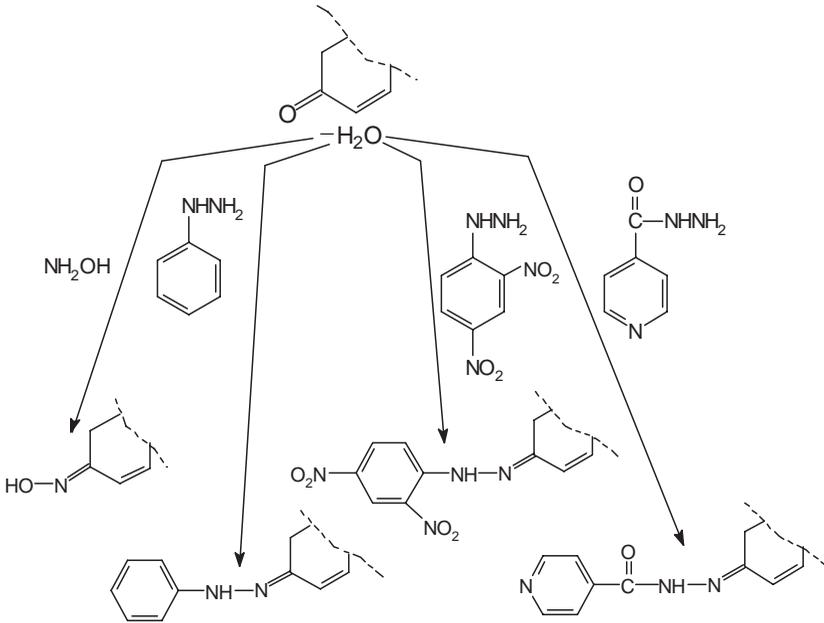
Ці сполуки – кристалічні речовини, тому для них визначають температуру плавлення – один із показників чистоти й ідентичності.



Стероїдні гормони та їх аналоги – оптично активні речовини; більшість із них є правообертальними ізомерами (метиландростендіол – лівообертальними). АНД для ідентифікації й підтвердження чистоти рекомендує визначати кут обертання розчинів аналізованих сполук в етанолі, іноді хлороформі або діоксані і розраховувати питоме обертання.

Спільною реакцією для всіх стероїдних гормонів та їх синтетичних аналогів є реакція з кислотою сульфатною концентрованою. При розчиненні в ній і нагріванні речовини дають специфічне забарвлення, іноді флуоресценцію, при подальшому додаванні води, хлороформу, розчину феруму (III) амонію сульфату забарвлення змінюється, з'являється специфічна флуоресценція.

Стероїдні гормони, які мають кетогрупу в положенні 3, дають реакцію заміщення з гідроксиламіну гідрохлоридом, фенілгідразиним, 2,4-динітрофенілгідразиним, ізоніазидом – спостерігається випадання осадів з характерною температурою плавлення або з'являється характерне забарвлення (жовте, оранжево-червоне):

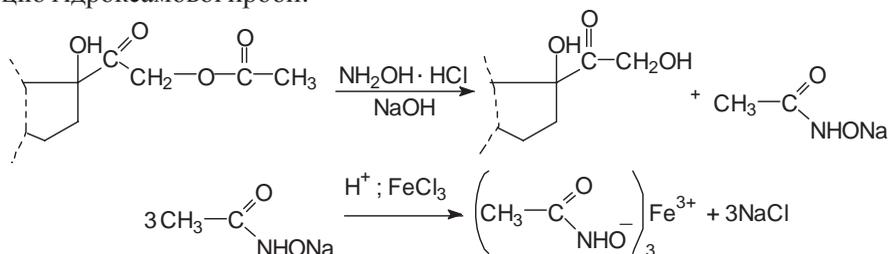


Ці реакції можуть бути використані для кількісного визначення стероїдних гормонів та їх аналогів методом гравіметрії (за вагою осаду, що утворився) або фотометрично (за оптичною густиною забарвлених розчинів).

Для ідентифікації гормонів, які мають у положеннях 3 або 17 гідроксигрупу, часто використовують реакцію утворення естерів (ацетатів, бензоатів) з характерною температурою плавлення:



Для ідентифікації гормонів і їх синтетичних аналогів, котрі використовуються у вигляді естерів (ацетатів, пропіонатів), застосовують реакцію гідроксамової проби:



Для ідентифікації і кількісного аналізу стероїдних гормонів та їх аналогів широко використовують УФ-спектроскопію спиртових розчинів. Ідентифікацію проводять за положенням максимумів і мінімумів на певній ділянці спектра, порівнянням зі спектром стандартного зразка, за відношенням оптичних густин у різних максимумах поглинання або розраховуючи питомий показник поглинання. Вміст діючої речовини визначають за питомим показником поглинання або стандартним розчином.

Ідентифікацію речовин проводять також за ІЧ-спектрами, які порівнюють зі спектрами, наведеними у фармакопеї, або зі спектрами стандартних зразків. Для ідентифікації і визначення наявності сторонніх домішок широко застосовують метод ТШХ.

КОРТИКОСТЕРОЇДИ ТА ЇХ СИНТЕТИЧНІ АНАЛОГИ

Корковий шар надниркових залоз виробляє гормони, які називають кортикостероїдами. В усіх гормонах цього ряду в положенні 3 стероїдного циклу завжди знаходиться кетогрупа, подвійний зв'язок у положенні 4. У положенні 17 усі кортикостероїди мають лабільне α -кетольне угруповання і тому всі вони є відновниками.

За дією на організм кортикостероїди умовно ділять на дві групи: мінералокортикоїди і глюкокортикоїди. Перша з них активно регулює мінеральний обмін і слабо впливає на вуглеводний та білковий обміни. Проявленню мінералокортикостероїдної активності сприяє відсутність кисневої функції (кето- або оксигрупи) в положенні 11 стероїдного циклу й оксигрупи в положенні 17. Мінералокортикостероїдом, який найбільше застосовується в медичній практиці, є дезоксикортикостерону ацетат (ДОКСА).

Основними представниками другої групи – ендогенними (природними) глюкокортикостероїдами є кортизол (гідрокортизон) і кортизон. Вони активно впливають на вуглеводний і білковий обміни, але менш активні відносно водного і сольового обмінів. Сприяють накопиченню глікогену в печінці, підвищують вміст глюкози в крові, викликають збільшення виділення нітрогену з сечею. Глюкокортикостероїди проявляють протизапальну, десенсибілізуючу й антиалергічну дію, мають протишоковий і антитоксичний ефекти.

Висока терапевтична активність кортизону і гідрокортизону супроводжується низкою небажаних побічних явищ: порушенням водно-сольового й нітрогенного обмінів, набряками, підвищенням вмісту цукру в крові. Тривале використання призводить до пригнічення функцій кори надниркових залоз.

З метою зменшення побічних ефектів, підсилення протизапальної, десенсибілізуючої й антигістамінної дії отримано ряд синтетичних аналогів кортизону і гідрокортизону. Так, уведенням подвійного зв'язку в положення 1 синтезовано преднізолон.

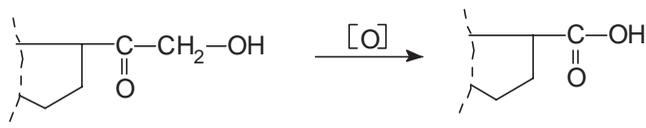
Уведенням атома флюору в 9 α -, метильної або оксигруп в 16 α -положення отримано дексаметазон і тріамцинолон. Вони мають мінімаль-

ну мінералокортикостероїдну активність, але їх протизапальна активність у 20–40 разів перевищує активність гідрокортизону.

Флюометазону півалат і флюоцинолону ацетонід (синафлан), що містять атоми флюору в 9 α - і 6 α -положеннях, мають дуже високу протизапальну активність (у 150–300 раз перевищують активність гідрокортизону). Разом з тим вони практично не всмоктуються при місцевому застосуванні і тому, на відміну від інших кортикостероїдів, не дають побічних явищ.

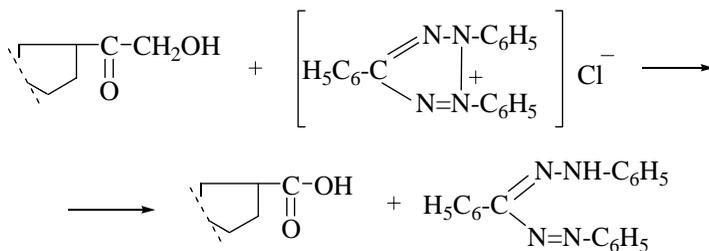
Властивості. Гормони кори надниркових залоз та їх синтетичні аналоги – це білі кристалічні речовини, які іноді мають жовтуватий або кремовий відтінок, без запаху. Вони практично нерозчинні у воді, важко або мало розчинні в більшості органічних розчинників. Дезоксикортикостерону ацетат і кортизону ацетат легко розчиняються у хлороформі. Кортикостероїди та їх аналоги є правообертальними оптичними ізомерами.

У методах ідентифікації лікарських речовин з групи кортикостероїдів та їх аналогів багато спільного. При нагріванні на водяному нагрівнику суміші спиртового розчину речовини і мідно-гартратного реактиву випадає червоно-оранжевий осад купруму (I) оксиду. Реакція зумовлена відновними властивостями α -кетольної групи, яка легко окиснюється до карбоксильної:



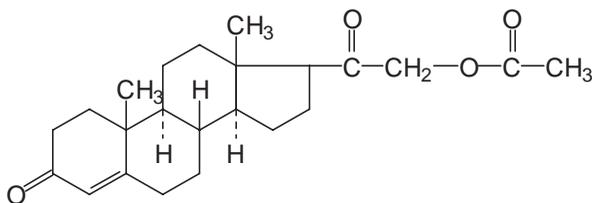
Окрім мідно-гартратного реактиву, як окисники можуть бути використані амоніачний розчин аргентуму нітрату (реакція “срібного дзеркала”), фосфорномолібденова кислота, солі феруму (III).

При окисненні кортикостероїдів етанольним розчином трифенілте-разолію хлориду в присутності розчину тетраметиламонію гідроксиду, як продукт відновлення утворюються забарвлені в червоний колір фар-мазони:



Реакцію використовують для ідентифікації та кількісного визначення методом спектрофотометрії.

Дезоксикортикостерону ацетат (Desoxycorticosteroni acetatas) Desoxycorticosterone acetate*



Прегнен-4-ол-21-діону-3,20-21-ацетат

Ідентифікація: Відновлює мідно-тарtratний реактив (α-кетольна група); дає червоно-коричнє забарвлення в реакції гідроксатової проби (21-ацетат). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої і подальшому додаванні води з'являється вишневе забарвлення із зеленкувато-коричневою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і струшування нижній шар забарвлюється в жовтий колір, верхній – у зелений (стероїдний цикл).

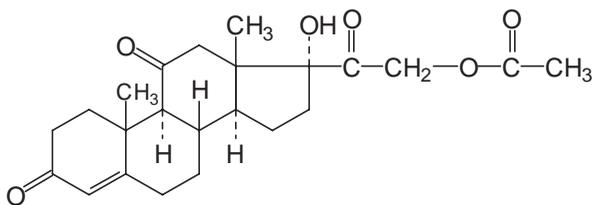
Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія.

У 0,5 %-ному олійному розчині для ін'єкцій вміст дезоксикортикостерону ацетату визначають фотоколориметричним методом після нагрівання з кислотою фосфорною концентрованою.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Для лікування хвороби Аддісона, міастенії, астенії, загальної слабкості м'язів та інших захворювань.

**Кортизону ацетат (Cortisoni acetat)
Cortisone acetate***



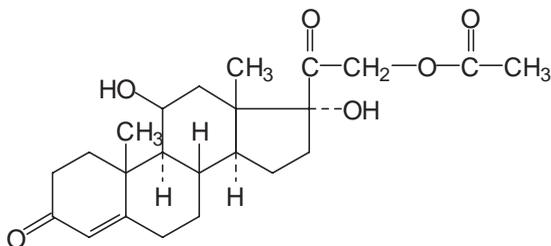
Прегнен-4-діол-17 α ,21-тріону-3,11,20-21-ацетат

Ідентифікація: Дає жовте забарвлення з фенолігдразину сульфатом (кетогрупа в положенні 3); відновлює мідно-тарtratний реактив (α -кетольна група); дає темно-вишневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (21-ацетат). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої поступово з'являється жовте забарвлення (стероїдний цикл); через 15–20 хв. в УФ-світлі спостерігається жовта флуоресценція (відмінність від преднізолону).

Кількісне визначення. УФ-спектрофотометрія у спиртовому розчині при $\lambda = 238$ нм у порівнянні зі стандартним розчином.

Зберігання. Лікарські засоби глюкокортикостероїдів зберігають у закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

**Гідрокортизону ацетат (Hydrocortisoni acetat) (ДФУ)
Hydrocortisone acetate***



11 β ,17-Дигідрокси-3,20-діоксопрегн-4-ен-21-іл ацетат

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний в етанолі і метилхлориді. Плавиться при температурі близько 220° із розкладанням.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої утворюється інтенсивне коричнювато-червоне забарвлення із зеленою флуоресценцією, особливо інтенсивною при перегляді в УФ-світлі. Одержаний розчин додають до води і перемішують; розчин знебарвлюється, а флуоресценція не зникає (стероїдний цикл).

3. Субстанція дає характерну реакцію на ацетил.

4. Нефармакопейні реакції: а) відновлює мідно-тартратний реактив;

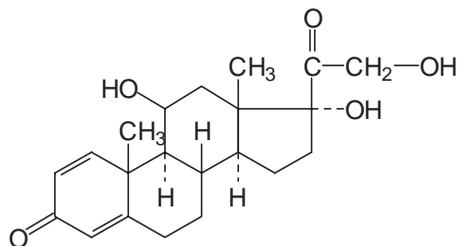
б) з трифенілтетразолію хлоридом у спиртовому середовищі у присутності калію гідроксиду дає червоне забарвлення (α-кетольна група);

в) дає реакцію утворення етилацетату і ацетилгідроксамату фенвму (III) (21-ацетат);

г) з ізоніазидом у присутності кислоти хлористоводневої або фенілгідрозину у присутності кислоти сульфатної дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія. Вміст діючої речовини розраховують методом питомого показника поглинання.

Преднізолон (Prednisolonum)



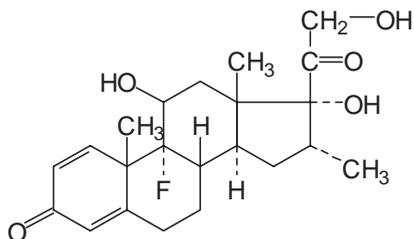
Прегнадієн-1,4-тріол-11β,17α,21-діон-3,20

Ідентифікація: Відновлює мідно-тартратний реактив (α-кетольна група); при нагріванні спиртового розчину з фенілгідрозину сульфа-

том дає жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється червоне забарвлення з червоно-коричневою флуоресценцією (при опроміненні УФ-світлом з довжиною хвилі 365 нм); після додавання води забарвлення блідне, в УФ-світлі видно жовту флуоресценцію (стероїдний цикл).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Дексаметазон (Dexamethasonum)

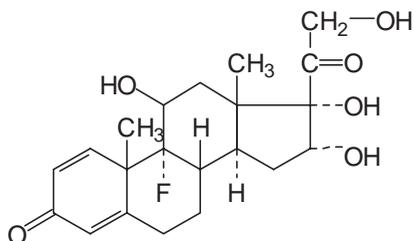


16α-Метил-9α-флюорпреднізолон

Ідентифікація: При нагріванні спиртового розчину дексаметазону з фенілгідазину сульфатом з'являється жовте забарвлення (кетогрупа в положенні 3). При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої через 5 хв. з'являється слабке червоно-коричнє забарвлення, яке зникає від додавання води (стероїдний цикл). Визначають УФ- та ІЧ-спектральні характеристики, застосовують також метод ТШХ.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Триамцинолон (Triamcinolonum)

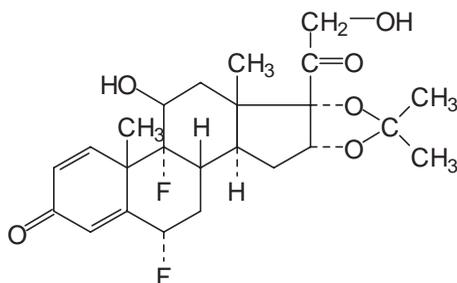


9α-Флюор-16α-гідроксипреднізолон

Ідентифікація: Наявність флюору в структурі триамцинолону визначають після спалювання в колбі з киснем за реакцією з торію нітратом у присутності алізаринового червоного в середовищі буферного розчину калію гідрофталату. Паралельно проводять контрольний дослід. Забарвлення в контрольному розчині має бути інтенсивнішим, ніж у досліджуваному. Для ідентифікації використовують також ІЧ- і УФ-спектроскопію.

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

**Флюоцинолону ацетонід (Fluocinoloni acetonidum*)
Синафлан (Synaflanum)**

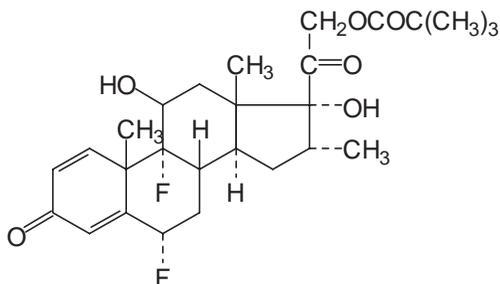


6 α , 9 α -Дифлюор-16 α -гідроксипреднізолон-16,17-ацетонід

Ідентифікація: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

Кількісне визначення. Проводять спектрофотометрично за продуктами реакції з трифенілтетразолію хлоридом.

Флюметазону півалат (Flumetasoni pivalus)

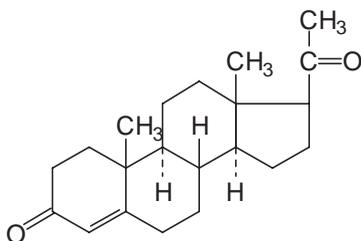


6 α , 9 α -Дифлюор-16 α -метилпреднізолон-21-триметилацетат

ГЕСТАГЕННІ ГОРМОНИ

Гестагенні гормони (гормони жовтого тіла) та їх напівсинтетичні аналоги, так само як і кортикостероїди, в більшості випадків мають метильні групи в положеннях 10 і 13, кетогрупу в положенні 3 і ненасичений зв'язок у положенні 4 (однак наявність метильної в 10-му і кетогрупи в 3-му положеннях не обов'язкова). Так само, як і мінералокортикостероїди, гестагени не мають кисневої функції в положенні 11, але, на відміну від них, у положенні 17 замість α -кетольної групи мають ацетильну або гідрокси- й етинільну (ацетиленову) чи алільну групи (прегнін).

Прогестерон (Progesteronum)



Прегнен-4-діон-3,20

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі та ефірі, дуже легко розчинний у хлороформі.

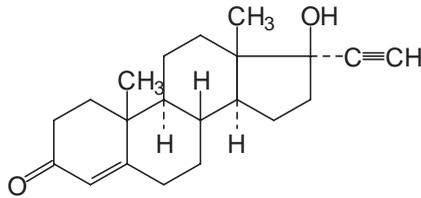
Ідентифікація: ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. Розчин прогестерону в кислоті сульфатній концентрованій після додавання води набуває жовтого забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу забарвлення зникає (стероїдний цикл). При нагріванні спиртового розчину прогестерону з *m*-динітробензолом і натрію гідроксидом з'являється рожеве забарвлення, що переходить у червоно-коричневе. Для ідентифікації визначають температуру розкладання 2,4-динітрофенілгідразону, отриманого при кількісному визначенні (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення. Гравіметрія за продуктами взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином або спектрофотометрія в етанольному розчині при $\lambda = 241$ нм.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Гестагенний лікарський засіб.

Прегнін (Praegninum) Ethisterone*



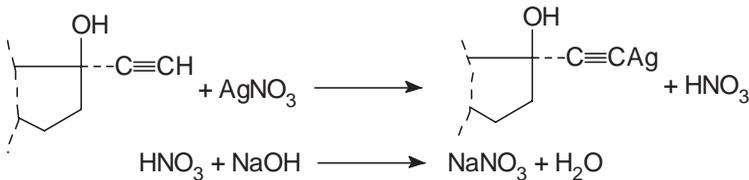
Прегнен-4-ін-20-ол-17β-он-3; або 17α-етинілтестостерон

Властивості. Білий або з ледь жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний в етанолі та ефірі, малорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація: ІЧ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія. При розчиненні прегніну в кислоті сульфатній концентрованій та додаванні води з'являється малинове забарвлення з зеленою флуоресценцією. Після додавання хлороформу і перемішування нижній шар забарвлюється в оранжевий колір, верхній – майже безбарвний (стероїдний цикл). Визначають температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3).

Кількісне визначення.

1. Алкаліметрія за замісником. До розчину речовини в тетрагідрофурані додають розчин аргентуму нітрату й кислоту нітратну, що виділилася, відтитровують розчином натрію гідроксиду за бромкрезоловим зеленим або потенціометрично, $s = 1$:



2. Спектрофотометрія у спиртовому розчині при $\lambda = 241$ нм порівняно зі стандартом.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від дії світла.

Застосування. Гестагенний засіб. У 5–6 разів менш активний, ніж прогестерон, але зберігає активність при вживанні таблеток сублінгвально.

АНДРОГЕННІ ГОРМОНИ І НАПІВСИНТЕТИЧНІ АНАБОЛІЧНІ РЕЧОВИНИ

Андрогенні гормони продукуються чоловічими статевими залозами (тестикулами) в період статевої зрілості. Тестостерон, який є ендогенним чоловічим статевим гормоном, окрім специфічної андрогенної дії, як і всі андрогени, впливає на нітрогенний обмін і може розглядатись як ендогенний анаболічний гормон.

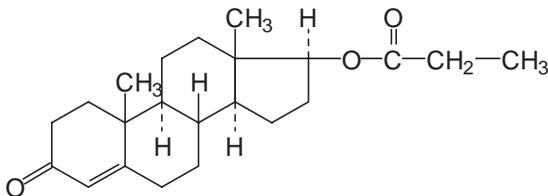
У ході проведених досліджень установлено, що дія тестостерону стає тривалішою після естерифікації аліфатичними кислотами. Естери створюють своєрідне депо в місці введення, з якого вони поступово всмоктуються, в той час як тестостерон досить швидко виводиться з організму нирками. Одним із найбільш активних і стійких при зберіганні естерів тестостерону є тестостерону пропіонат.

Метилтестостерон (17 α -метилтестостерон), хоча за силою дії й поступається тестостерону пропіонату, але не руйнується ферментами шлунково-кишкового тракту і зберігає активність при пероральному прийомі.

Оскільки андрогенна дія є начебто побічною для лікарських речовин, що використовуються як анаболіки, проводилися роботи зі створення сполук з підсиленням анаболічним і зниженим андрогенним ефектом. Так було отримано метандростенолон, який відрізняється від метилтестостерону наявністю додаткового подвійного зв'язку в положенні 1. Його андрогенна дія в 100 разів менша від аналогічної дії тестостерону пропіонату.

Метиландростендіол відрізняється від метилтестостерону наявністю гідроксигрупи в положенні 3 (-діол) і переміщенням подвійного зв'язку з положення 4 в положення 5. Подальшого підсилення анаболічної й ослаблення андрогенної дії вдалося досягти шляхом вилучення метильної групи в положенні 10. Так було синтезовано феноболін (19-нортестостерону фенілпропіонат) – активний, тривалої дії анаболічний стероїд, що проявляє слабкий андрогенний ефект. Після одноразової ін'єкції олійного розчину дія зберігається 7–15 днів.

Тестостерону пропіонат (Testosteroni propionas)



Андростен-4-он-3-олу-17 β -пропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, дуже мало розчинний у хлороформі, легко розчинний в етанолі та ефірі.

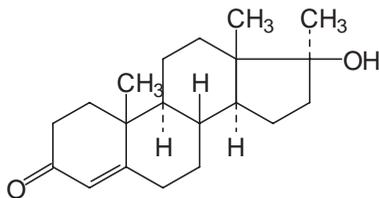
Ідентифікація: Встановлюють: температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) і тестостерону, отриманого в результаті лужного гідролізу. Як естер тестостерону пропіонат дає червоно-коричневе забарвлення в реакції гідроксамової проби (17 β -пропіонат).

Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андрогенний лікарський засіб для лікування клімактеричних, судинних і нервових розладів, а також онкологічних захворювань молочної залози і яєчників у жінок.

Метилтестостерон (Methyltestosteronum)



17 α -Метиландростен-4-ол-17 β -он-3

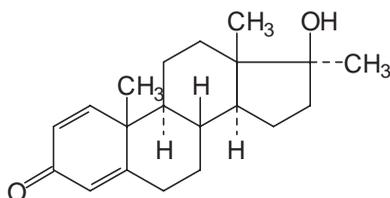
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в ефірі, малорозчинний в оліях, розчинний в ацетоні, легко розчинний в етанолі.

Ідентифікація: При розчиненні метилтестостерону в кислоті сульфатній концентрованої з'являється оранжево-жовте забарвлення; після додавання води – оранжево-жовте забарвлення з зеленою флуоресценцією (стероїдний цикл). Для ідентифікації визначають також температуру плавлення оксиму (кетогрупа в положенні 3) й ацетату (оксигрупа в положенні 17).

Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. Андрогенний лікарський засіб. У 2–3 рази менш активний, ніж тестостерону пропіонат, але зберігає активність при вживанні всередину і під язик.

Метандростенолон (Methandrostenolonum) Metandienone*



17 α -Метиландростадиєн-1,4-ол-17 β -он-3

Властивості. Білий кристалічний порошок, допускається наявність слабого жовтуватого відтінку. Дуже мало розчинний у воді, малорозчинний у ефірі, легкорозчинний в етанолі, хлороформі.

Ідентифікація: При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється червоне забарвлення (стероїдний цикл). При взаємодії з 2,4-динітрофенілгідразином утворюється оранжево-червоний осад (кетогрупа в положенні 3).

Випробування на чистоту. Наявність домішки сторонніх стероїдів (метилтестостерон) установлюють методом паперової хроматографії або ТШХ. Домішку селену (не більше 0,01 %) – методом спалення в кисні з подальшою спектрофотометрією.

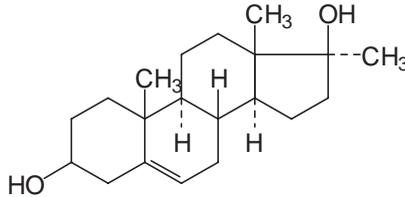
Кількісне визначення. Спектрофотометрія. У таблетках визначають фотоколориметричним методом за реакцією взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою.



Зберігання. У закупореній тарі, оберігаючи від вологи і дії світла.

Застосування. При порушеннях білкового обміну внаслідок важких травм, при коронарній недостатності, виразковій хворобі, інфаркті міокарда.

**Метиландростендіол (Methylandrosterdiolum)
Methandriol***



17 α -Метиландростен-5-діол-3 β ,17 β

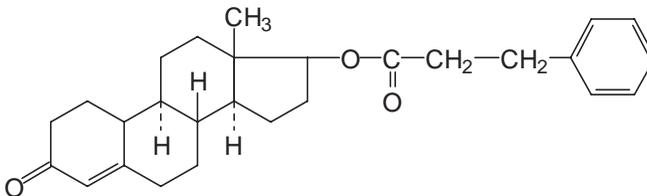
Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, важкорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація: При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої з'являється жовто-оранжеве забарвлення з зеленою флуоресценцією; після додавання води розчин забарвлюється в жовто-оранжевий колір (стероїдний цикл). Визначають також температуру плавлення моноацетату.

Кількісний вміст. Гравіметрія.

Зберігання і застосування. Аналогічно метандростенолону.

**Феноболін (Phenobolinum)
Nandronolone phenylpropionate***



17 β -Гідрокси-19-нор-4-андростен-3-он-17 β -фенілпропіонат,
або (19-нортестостерону фенілпропіонат)

Властивості. Білий, інколи з кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний в етанолі, легкорозчинний у хлороформі та ацетоні.

Ідентифікація: Фізико-хімічними методами: температура плавлення (95–99 °С), інфрачервоний спектр і тонкошарова хроматографія.

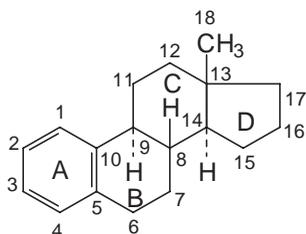
Кількісне визначення. Спектрофотометрія.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Анаболічний стероїд.

ЕСТРОГЕННІ ГОРМОНИ ТА ЇХ АНАЛОГИ

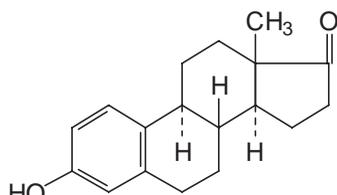
В основі структури естрогенних гормонів лежить вуглеводень естран:



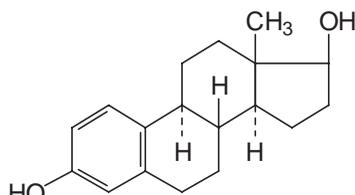
Характерною структурною особливістю естрогенів, яка відрізняє їх від решти стероїдних гормонів, є ароматичне кільце А. В положенні 3 обов'язково присутній фенольний гідроксил. Так само як і феноболін, естрогени не мають метильної групи в положенні 10.

У положенні 17 обов'язково має бути киснева функція – кетогрупа (естрон) або гідроксильна група (естрадіол, етинілестрадіол).

Природними гормонами цього ряду є:



естрон



естрадіол

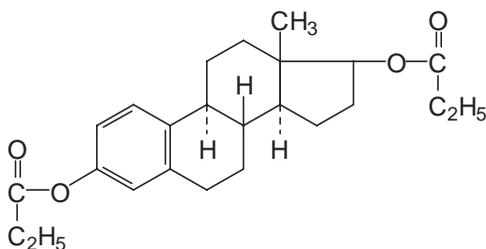
Естрадіол має приблизно вдвічі вищу активність, але швидко інактивується і виводиться з організму.

Естери естрадіолу (бензоат і дипропіонат) повільно всмоктуються, повільно виділяються і проявляють тривалий вплив на організм.

Етинілестрадіол, як і прегнін, має в положенні 17 етинільний радикал. Його введення приводить до значного посилення активності.

Окрім того, етинілестрадіол не руйнується в шлунково-кишковому тракті і ефективний при пероральному прийомі.

Естрадіолу дипропіонат (Oestradioli dipropionas) Estradiol dipropionate*



Естратрієн-1,3,5(10)-діолу-3,17β-дипропіонат

Властивості. Білий кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті і оліях.

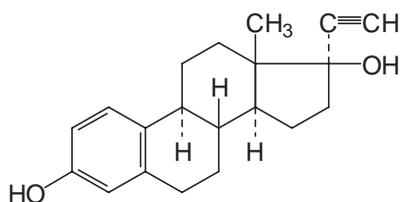
Ідентифікація: Фізико-хімічними методами: ІЧ- і УФ-спектрофотометрія.

Після лужного гідролізу виділяють естрадіол, для якого визначають температуру плавлення.

Естрадіолу дипропіонат під дією кислоти сульфатної концентрованої гідролізується з утворенням кислоти пропіонової. Подальше нагрівання в присутності етанолу веде до утворення етилового естеру кислоти пропіонової, який має характерний запах.

Кількісне визначення. Алкаліметрія, зворотне титрування. Субстанцію гідролізують спиртовим розчином калію гідроксиду, надлишок якого відтитрують розчином кислоти хлористоводневої за фенолфталеїном, $s = 1/2$.

Етинілестрадіол (Aethinylestradiolum) Ethinylestradiol*



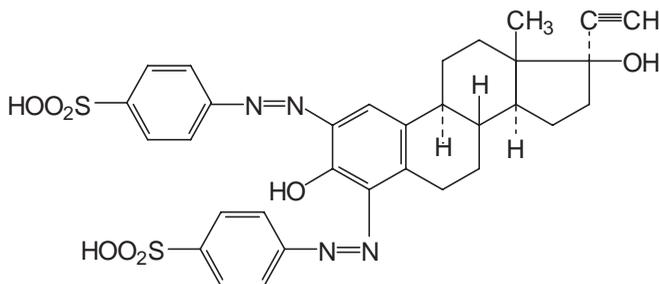
17 α -Етинілестратрієн-1,3,5(10)-діол-3,17 β

Властивості. Білий або кремувато-білий дрібнокристалічний порошок без запаху. Практично нерозчинний у воді, малорозчинний у розчинах гідроксидів лужних металів, розчинний у спирті, хлороформі, легкорозчинний в ацетоні, діоксані та ефірі.

Ідентифікація: При розчиненні в кислоті сульфатній концентрованої – з'являється оранжево-червоне забарвлення з жовто-зеленою флуоресценцією у відбитому світлі (стероїдний цикл). При додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату і води розчин темніє і випадає червонувато-коричневий осад. Для ідентифікації використовують ІЧ- і УФ-спектрофотометрію, а також ТШХ.

Визначають температуру плавлення бензоату (фенольний гідроксил).

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником (див. *прегнін*), або спектрофотометрія чи фотоколориметрія за утворенням у лужному середовищі біс-діазосполуки при взаємодії з діазореактивом:



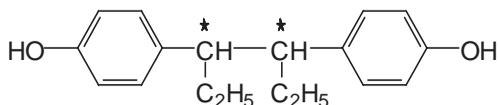
Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Естрогенний лікарський засіб. Уживають перорально. Входить до складу протизаплідних таблеток.

СИНТЕТИЧНІ СПОЛУКИ ЕСТРОГЕННОЇ ДІЇ

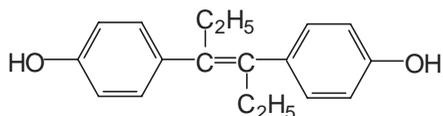
Речовини, які мають естрогенну активність, були виявлені не лише серед стероїдних, але і серед ароматичних сполук. Припускають, що естрогенна дія залежить від наявності ароматичних ядер у молекулі. Важлива роль належить гідроксильним і кетонним групам, здатним утворювати гідрогенні зв'язки і взаємодіяти в організмі з білками. Для проявлення естрогенної дії має значення відстань між функціональними групами. Встановлено, що відстань між гідроксильними групами (в положенні 3 і 17) у естрадіолу дорівнює 1,1 нм, у мезо-форми синестролу – 1,2 нм, у *транс*-ізомера діетилстильбестролу – 1,22 нм. Разом із тим *цис*-ізомер діетилстильбестролу, відстань між гідроксилами в якого складає 0,75 нм, фізіологічно неактивний.

Синестрол (Synoestrolum)



Мезо-3,4-ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексан

Діетилстильбестрол (Diaethylstilboestrolum)



транс-3,4-Ди-(*n*-гідроксифеніл)-гексен-3

Властивості. Синтетичні естрогени (синестрол і діетилстильбестрол) – це білі кристалічні порошки (синестрол може мати жовтуватий відтінок) без запаху. Практично нерозчинні або дуже мало розчинні у воді. Синестрол легко розчинний в етанолі, діетилстильбестрол малорозчинний у хлороформі.

Ідентифікація:

1. При взаємодії хлороформного розчину синестролу з кислотою сульфатною концентрованою в присутності формаліну шар хлороформу забарвлюється у вишнево-червоний колір (фенільні радикали). Розчин діетилстильбестролу в кислоті сульфатній концентрованій має оранжеве забарвлення, яке поступово зникає після розбавлення водою.

2. При додаванні бромної води до розчину синестролу в кислоті оцтовій льодяній виділяється осад жовтого кольору (див. кількісне визначення). Діетилстильбестрол з бромною водою в присутності рідкого фенолу при нагріванні утворює смарагдово-зелене забарвлення; після додавання декількох крупинок цукру і нагрівання забарвлення переходить у темно-блакитне, а потім – у коричнювато-вишневе.

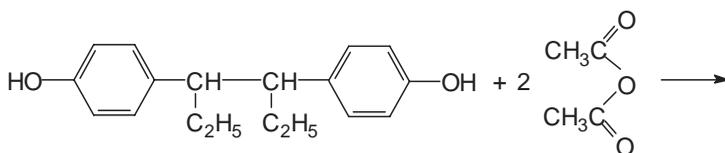
3. Наявність фенольних гідроксилів у молекулах лікарських речовин можна виявити за допомогою феруму (III) хлориду. АНД рекомендує цю реакцію для ідентифікації діетилстильбестролу, спиртові розчини якого забарвлюються в зелений колір, що поступово переходить у жовтий.

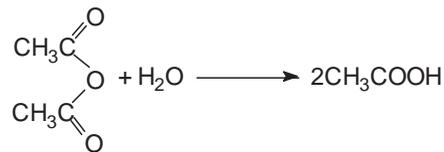
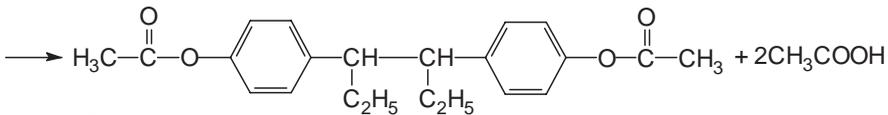
4. Для ідентифікації і кількісного визначення використовують УФ-спектрофотометрію.

5. Ідентифікувати і кількісно визначити синтетичні естрогени можна реакцією естерифікації. При взаємодії синестролу і діетилстильбестролу з оцтовим ангідридом чи бензоїлхлоридом утворюються діацетати (добензоати), які мають характерну температуру плавлення.

Кількісне визначення:

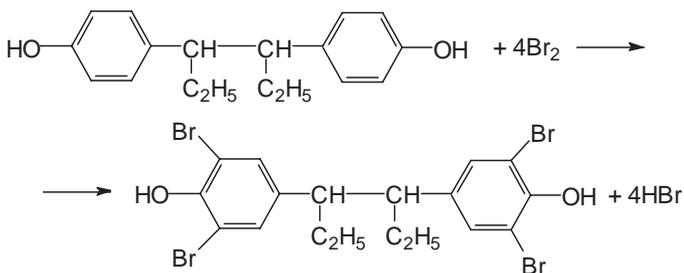
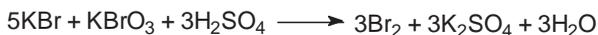
1. Метод ацетилювання. Ґрунтується на отриманні естерів (діацетильних похідних) при нагріванні з оцтовим ангідридом у присутності піридину. Надлишок оцтового ангідриду перетворюють в кислоту оцтову і відтитрують суму кислоти розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1/2$. Паралельно проводять контрольний дослід. Хімізм цього процесу при визначенні синестролу:



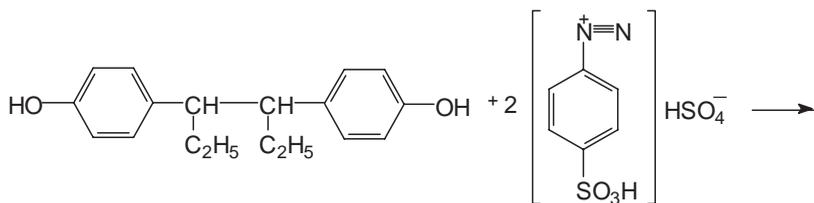


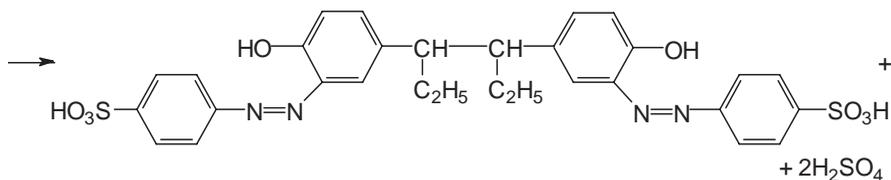
Аналогічний процес відбувається при визначенні діетилстильбестролу.

2. Кількісне визначення синестролу в олійному розчині проводять після екстракції водним розчином натрію гідроксиду методом зворотної броматометрії з контрольним дослідом, $s = 3/4$:



3. Синестрол і діетилстильбестрол можна визначити фотометрично за реакцією азосполучення з діазотованою сульфаніловою кислотою:



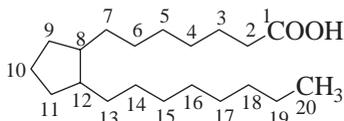


Зберігання. У закупореній тарі, що оберігає від дії світла.

Застосування. За фармакологічною дією вони близькі до природних гормонів. При пероральному прийомі не руйнуються в шлунково-кишковому тракті, швидко всмоктуються. Призначають у вигляді таблеток по 2 мг і внутрішньом'язово у вигляді олійних розчинів (0,1 і 2–3 % -них) для лікування злоякісних новоутворень.

ПРОСТАГЛАНДИНИ

Простагландини – біологічно активні речовини, що містяться в різних органах і тканинах організму (крові, легенях, нирках, кишечнику, матці та ін.). Вони є своєрідними внутрішньоклітинними гормонами, які впливають на багато функцій організму. Простагландини – це безнітрогенні сполуки, в основі будови яких лежить протаноева кислота:



Подібно до вітамінів, простагландини поділяють на групи зі схожою хімічною структурою. Кожна з них має латинський індекс Е, F, А, В (скорочене написання ПГЕ, ПГF, ПГА, ПГВ).

Добування. Методи отримання можна поділити на три групи.

1. Екстракція з тваринних джерел (сім'яної рідини, тваринних тканин та ін.).
2. Біосинтез із попередників – поліненасичених жирних кислот у присутності відповідних ферментів.
3. Синтетичні методи добування простагландинів.

Властивості. Виділені у вигляді індивідуальних сполук простагландини – це білі кристалічні речовини, які добре розчиняються в органічних розчинниках. Для дослідження хімічної будови простагландинів ви-



користуються УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопію, мас-спектрометрію, рентгеноструктурний аналіз.

Ідентифікація: Для аналізу простагландинів широко застосовують різноманітні види хроматографії: колонкову, паперову, тонкошарову, газорідинну (ГРХ) та ін. Особливо ефективно для кількісного аналізу поєднання ГРХ і мас-спектрометрії.

Для оцінки фізіологічної активності та вмісту простагландинів у тканинах застосовують біологічні методи, що ґрунтуються на їх здатності впливати на гладку мускулатуру (шлунка, кишечника, матки), кров'яний тиск та інші функції.

Застосування. Простагландини впливають на скоротливу активність гладкої мускулатури, функції нервової і серцево-судинної систем, кровообігу, підтримують тонус сечовивідних шляхів і сечового міхура, проявляють бронхолітичну і бронхозвужуючу дію, беруть участь у процесах запалення. Простагландини E1 і E2 впливають на функцію бронхів; ПГЕ гальмує секрецію шлункового соку, групи ПГЕ і ПГФ викликають скорочення мускулатури матки; ПГА1 і ПГА2, діючи на судини, знижують артеріальний тиск.

Лікарські речовини з групи антибіотиків та їх напівсинтетичні аналоги

Антибіотики – це хіміотерапевтичні речовини, які продукуються різноманітними мікроорганізмами, рослинами, тваринами в процесі їх життєдіяльності, а також їх синтетичні аналоги і похідні, що мають здатність убивати чи вибірково пригнічувати ріст збудників захворювань (бактерій, вірусів, грибів, найпростіших) або затримувати розвиток злоякісних пухлин.

Явище антагонізму мікроорганізмів відкрив Л. Пастер у 80-ті роки ХІХ сторіччя, вивчаючи властивості плісняви роду *Penicillium notatum*.

Англійський вчений А. Флемінг у 1928 році виявив у плісняви антибіотичні властивості. Чистий антибіотик – пеніцилін – виділили вчені Х. Флорі й Дж. Чейн у 1934–1940 роках.

Існує декілька принципів класифікації антибіотиків:

- за видами продуцента;
- залежно від характеру біологічної дії;
- за хімічною структурою.

Найбільш досконала – хімічна класифікація, яка дозволяє вивчати залежність між хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями і дією антибіотиків, розробляти способи контролю якості антибіотиків, виходячи з особливостей структури.

За хімічною класифікацією виділяють:

1. Антибіотики аліцикличної будови (група тетрациклінів, їх напівсинтетичні аналоги та ін.).
2. Антибіотики ароматичного ряду (група левоміцетину).
3. Антибіотики гетероцикличної структури (пеніциліни, їх напівсинтетичні аналоги; цефалоспорини та ін.)
4. Антибіотики глікозидної будови:
 - стрептоміцини;
 - аміноглікозиди (канаміцини, неоміцини, гентаміцини, мономіцини);
 - лінкоміцини;
 - макроліди (еритроміцини й олеандоміцини);
5. Анзаміцини (рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги).
6. Полієнові антибіотики з глікозидоподібною структурою (ністатин, амфотерицин, мікогептин).
7. Антибіотики поліпептидної будови (граміцидини, поліміксини та ін.).
8. В окрему групу виділяють протипухлинні антибіотики:
 - похідні ауреолової кислоти;
 - антрацикліни;
 - похідні хінолін-5,8-діону;
 - актиноміцини.

Широке використання антибіотиків як лікарських засобів у медицині, ветеринарії, різноманітних галузях сільського господарства, харчової і консервної промисловості сприяло створенню особливої галузі виробництва – промисловості антибіотиків.

Існуючі способи добування антибіотиків можна поділити на три групи:

1. *Мікробіологічний синтез* на основі плісняв (*Penicillium*) або променистих (*Streptomyces*) грибів. Цим способом отримують антибіо-

тики тетрациклінового ряду, природні пеніциліни, антибіотики глікозидної будови, макроліди та ін.

Добування антибіотиків мікробіологічним синтезом ґрунтується на біосинтезі, який здійснюється в клітині мікроорганізму. Цей метод включає такі основні етапи:

- підбір високопродуктивних штамів продуцентів;
- підбір живильного середовища;
- процес біосинтезу (ферментації);
- виділення і очистка антибіотика.

2. *Хімічний синтез* (левоміцетин і його похідні).

3. *Сполучення мікробіологічного і хімічного синтезу*. Для добування напівсинтетичних антибіотиків на основі трансформації молекул природних антибіотиків (напівсинтетичні тетрацикліни, пеніциліни, цефалоспорины та ін.)

Для аналізу антибіотиків використовують біологічні, хімічні, фізичні і фізико-хімічні методи.

Біологічні методи кількісного аналізу антибіотиків ґрунтуються на порівняльній оцінці їх здатності пригнічувати розвиток тест-культури мікроорганізмів. Активність встановлюють дифузним або турбідиметричним методами.

Найбільш широко використовують метод дифузії в агар, який полягає в порівнянні дії певних концентрацій досліджуваного і стандартного зразків антибіотика на тест-мікроорганізм. Після завершення інкубації вимірюють діаметри зон затримки росту тест-мікроорганізму.

Розрахунок біологічної активності проводять за стандартною кривою, заздалегідь побудованою на основі результатів визначення п'яти концентрацій стандартного зразка антибіотика.

Біологічну активність антибіотиків виражають в одиницях дії (ОД).

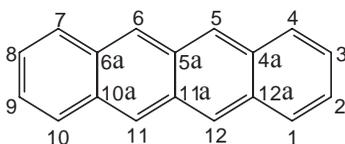
ОД – це мінімальна кількість антибіотика, яка пригнічує розвиток тест-мікроорганізму в певному об'ємі живильного середовища. Кількість грамів діючої речовини в 1 ОД для різних антибіотиків різна.

Середнє значення активності, знайдене біологічним методом, дещо нижче, ніж теоретична активність. У відповідній АНД наводяться значення теоретичної активності і нижня допустима межа активності досліджуваного антибіотика, ОД/мг.

Останніми роками розроблено швидкі біологічні методи визначення антибіотиків: модифікований метод дифузії в агар; уреазний метод (простий, доступний, але менш точний); ферментативний і радіоімунний методи (найбільш точні, але потребують наявності радіоактивних речовин і особливих умов при роботі з ними).

Антибіотики аліциклічної будови та їх напівсинтетичні аналоги (тетрацикліни)

В основі їх хімічної структури лежить частково гідроване ядро тетрацену (нафтацену):

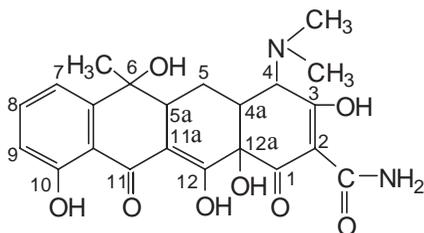


Отримання. Добувають лікарські речовини антибіотиків тетрациклінового ряду зі штамів: *Streptomyces rimosus* і *Streptomyces aureofaciens*.

У медичній практиці використовують природні тетрацикліни та їх напівсинтетичні аналоги.

ПРИРОДНІ ТЕТРАЦИКЛІНИ

Тетрациклін (Tetracyclinum)

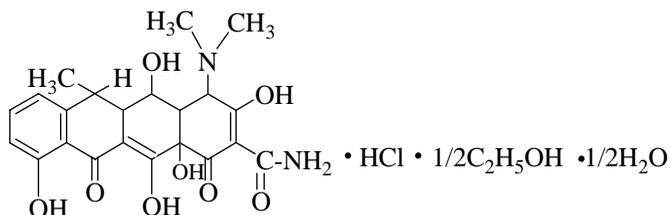


4-Диметиламіно-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентагід-окси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксамід

У медичній практиці застосовується у вигляді основи або гідрохлориду (*Tetracyclini hydrochloridum*).

НАПІВСИНТЕТИЧНІ ТЕТРАЦИКЛІНИ

Доксицикліну хіклат (Doxusyclini hyclas) (ДФУ) (Doxusycline hyclate*) Вібраміцин



Гідрохлорид геміетанолу гемігідрату (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(диметиламіно)-3,5,10,12,12a-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідротетрацен-2-карбоксаміду

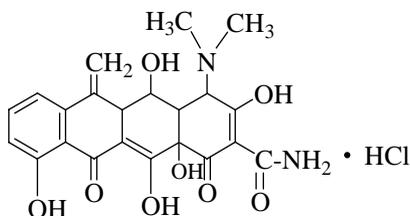
Властивості. Кристалічний порошок жовтого кольору. Гігроскопічний. Легкорозчинний у воді, метанолі, помірно розчинний у 96 %-ному спирті, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. За появою жовтого забарвлення при взаємодії з кислотою сульфатною концентрованою.
3. Субстанція дає характерну реакцію на хлориди.

Кількісне визначення. Метод рідинної хроматографії.

Метацикліну гідрохлорид (Methasyclini hydrochloridum) (Methasycline hydrochloride*) Рондоміцин



4-Диметиламіно-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагідро-3,5,10,12,12a-пентаокси-6-метилен-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Відомі також комбіновані лікарські засоби:

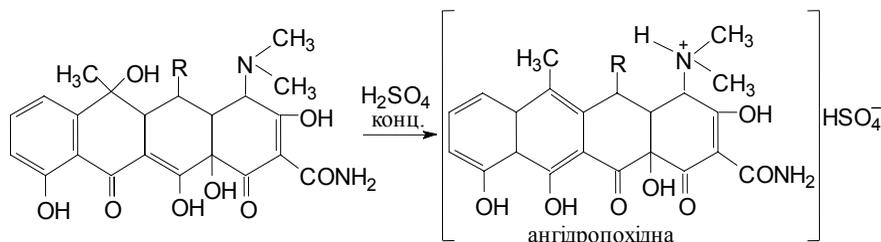
- олететрин (тетрациклін + олеандоміцин) або сигмаміцин;
- вітациклін (тетрациклін + вітаміни С, В₁, В₂).

Властивості. За фізичними властивостями тетрацикліни – кристалічні речовини жовтого або світло-жовтого кольору, без запаху, гіркі на смак. Їх розчини в кислоті хлористоводневій обертають площину поляризації променя вліво.

Тетрацикліни-основи малорозчинні у воді, а солі – добре розчинні. У спирті всі лікарські речовини групи тетрациклінів важкорозчинні, але, завдяки амфотерним властивостям, легкорозчинні в розведених мінеральних кислотах і розчинах гідроксидів лужних металів. Основні властивості зумовлені наявністю диметиламіногрупи в положенні 4, а кислі – фенольного гідроксилу в положенні 10 і енольних у 3 і 12.

Ідентифікація:

1. Реакції з кислотою сульфатною концентрованою – утворюються ангідропохідні тетрацикліну, які мають специфічне забарвлення:



2. УФ-спектрофотометрія. Визначають максимуми і мінімуми поглинання і розраховують питомий показник поглинання.

3. Визначення питомого обертання.

4. Утворення забарвлених комплексних солей у спиртовому середовищі з феруму (III) хлоридом – коричневе або червоно-коричневе забарвлення (фенольний гідроксил у положенні 10).

5. Утворення забарвлених комплексів із солями купруму (II), цинку.

6. Хлористоводневі солі тетрациклінів дають позитивну реакцію на хлориди.

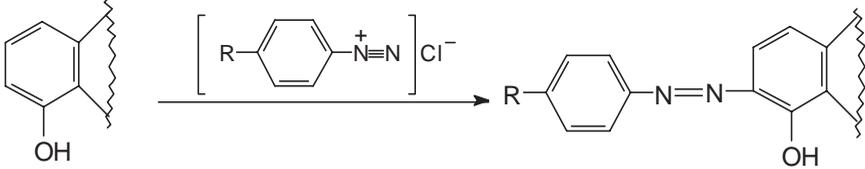
7. Метод ТШХ у порівнянні зі стандартом.

8. Утворення в певних умовах флуоресціюючих продуктів.



9. В експрес-аналізі лікарських засобів тетрациклінового ряду використовують кольорові реакції з натрію нітропрусидом, *n*-диметиламінобензальдегідом, з лужним розчином калію тетраїодмеркурату (реактивом Несслера), діазореактивом.

Утворення азобарвника можливе за рахунок наявності фенольного гідроксилу:



Кількісне визначення:

1. Антибіотики тетрациклінового ряду кількісно визначають біологічним методом дифузії в агар. При цьому 1 мкг = 1 ОД, відтак 1,0 г речовини = 1000000 ОД.

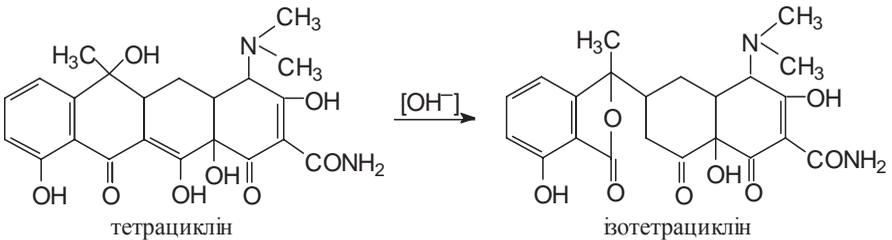
2. Спектрофотометрія в УФ-області, фотоколориметрія і флуориметрія.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі, в склянках із темного скла.

При зберіганні антибіотиків групи тетрацикліну спостерігається зміна кольору – потемніння в результаті утворення домішок ангідротетрацикліну і 4-епіангідротетрацикліну та продуктів їх перетворення. Ці речовини більш токсичні, ніж вихідні лікарські засоби.

Водні розчини солей лікарських речовин тетрациклінового ряду поступово мутніють внаслідок випадіння основ.

У слабокислому середовищі розчини гідрохлоридів відносно стійкі, але в розчинах кислот і лугів вони легко руйнуються. Наприклад, у лужному середовищі утворюються ізотетрациклінові похідні:



Застосування. Лікарські засоби тетрациклінового ряду використовуються як антибіотики широкого спектру дії при пневмонії, дизентерії, гонорей, тифі та інших інфекційних захворюваннях.

Призначають зазвичай всередину у вигляді таблеток, капсул, суспензій, рідше для внутрішньом'язових ін'єкцій. Зовнішньо – у вигляді мазей для лікування опіків, флегмон і очних захворювань.

Доксицикліну гідрохлорид високоефективний при інфекціях верхніх дихальних шляхів (бронхіт, плеврит, пневмонія), має пролонговану дію (1–2 прийоми на добу). Метацикліну гідрохлорид краще всмоктується при пероральному прийомі (капсули), довше зберігається в крові й ефективний при лікуванні гонорей. Слід відзначити, що хоча антибіотики цієї групи викликають перехресну стійкість, все ж мікроорганізми до них звикають менше, ніж до пеніцилінів.

Побічна дія. Утворюють комплекси з іонами кальцію, феруму і тому можуть відкладатися в кістках, емалі зубів. Через це не рекомендують прийом тетрациклінів дітям і вагітним жінкам.

При прийомі цих лікарських засобів не слід вживати молочні продукти, препарати феруму й антациди, які містять солі алюмінію, магнію, кальцію.

Напівсинтетичні тетрацикліни менш токсичні, бо швидше всмоктуються і швидше виводяться з організму.

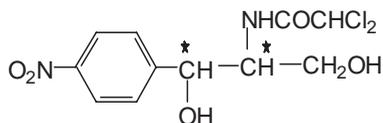
Антибіотики ароматичного ряду

У медичній практиці з антибіотиків, які мають ароматичну структуру, застосовують левоміцетин, або хлорамфенікол, який було виділено в 1947 році з культуральної рідини актиноміцета *Streptomyces venezuelae*, а в 1949 році встановлено його хімічну структуру.

Левоміцетин був першим антибіотиком, який почали добувати хімічним синтезом, у той час як більшість антибіотиків добувають біосинтезом.

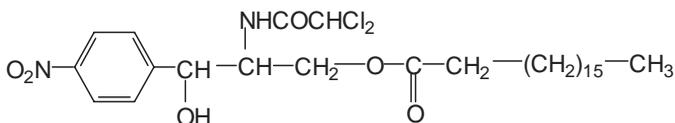
Як лікарські засоби використовують левоміцетин, левоміцетину стегарат, левоміцетину сукцинат розчинний.

**Левоміцетин (Laevomycetinum)
Хлорамфенікол (Chloramphenicol)***



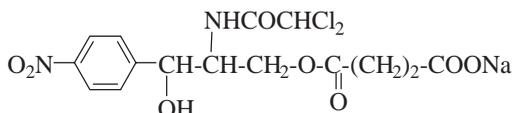
D-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіол-1,3

Левоміцетину стеарат (Laevomycetini stearas)



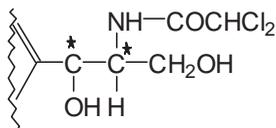
D-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3-3-стеарат

**Левоміцетину сукцинат розчинний
(Laevomycetini succinas solubile)**

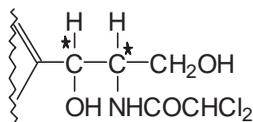


D-(-)-*трео*-1-*n*-Нітрофеніл-2-дихлорацетиламінопропандіолу-1,3-3-сукцинат натрію

Молекула левоміцетину має 2 асиметричних атоми карбону, і тому можливо існування чотирьох ізомерів: *D*- і *L*-*трео*-, *D*- і *L*-*еритро*-, які відрізняються просторовим розташуванням функціональних груп:



трео-ізомер



еритро-ізомер

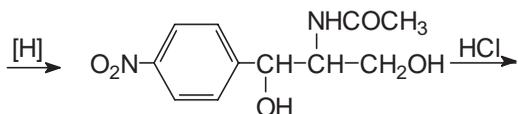
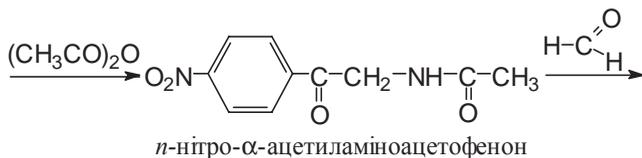
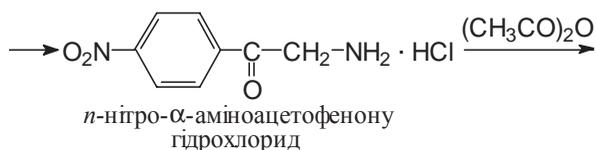
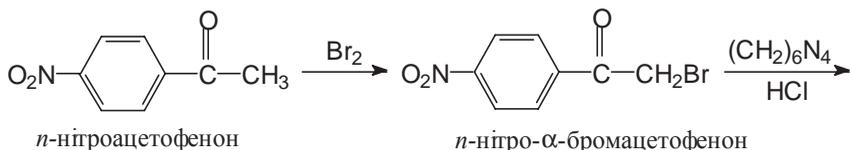
Цей вид ізомерії спостерігається також в ефедрині.

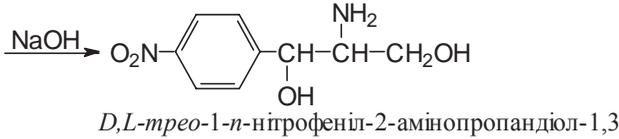
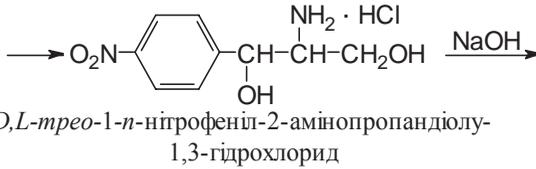
Левоміцетин є лівообертальним *трео*-ізомером *D* ряду.

Суміш *D*(-) і *L*(+) *трео*-ізомерів левоміцетину – це рацемат, оптично неактивна речовина, відома під назвою синтомідин (має 50 % фізіологічної активності левоміцетину).

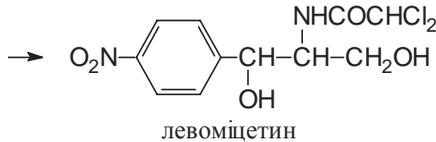
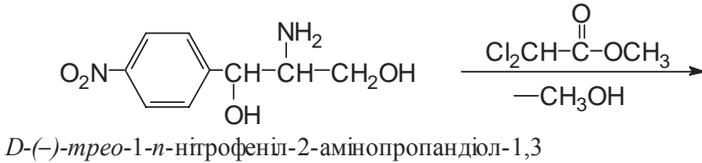
Еритро-форми в медицині не використовуються, оскільки є токсичними речовинами.

Добування. Левоміцетин синтезують з *n*-нітроацетофенону, виділяючи на певних етапах синтезу необхідні ізомери:





Отриману так звану основу левоміцетину розділяють на оптичні антиподи послідовною кристалізацією з водного розчину або з використанням *D*-винної кислоти. Потім виділений *D*-*трео*-ізомер ацилюють метиловим ефіром дихлороцтової кислоти й отримують левоміцетин:



Властивості. Левоміцетин і його стеарат – це білі з жовтуватим або жовтувато-зеленим відтінком кристалічні речовини без запаху.

Левоміцетину сукцинат розчинний – біла або з ледь жовтуватим відтінком пориста маса зі слабким специфічним запахом.

Левоміцетин гіркий на смак. Малорозчинний у воді, легко розчинний у спирті.

Левоміцетину сукцинат розчинний – гіркий на смак. Дуже легко розчиняється у воді, малорозчинний у спирті, гігроскопічний.

Левоміцетину стеарат не має смаку. Практично нерозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, у всіх розчинниках утворює мутні розчини.

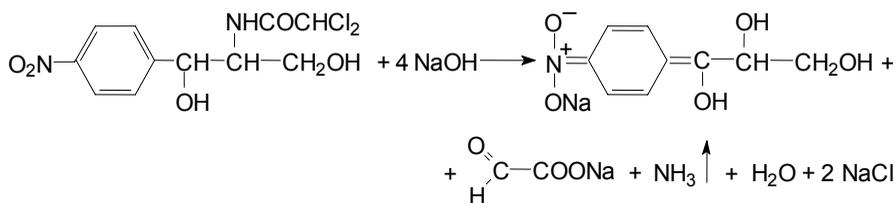
5 %-ні розчини в спирті мають питоме обертяння: від +18° до +21° (левоміцетин) і від +15° до +20° (левоміцетину стеарат), від -11 до -12,6° (левоміцетину сукцинат у суміші метанолу, води і кислоти хлористоводневої).

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

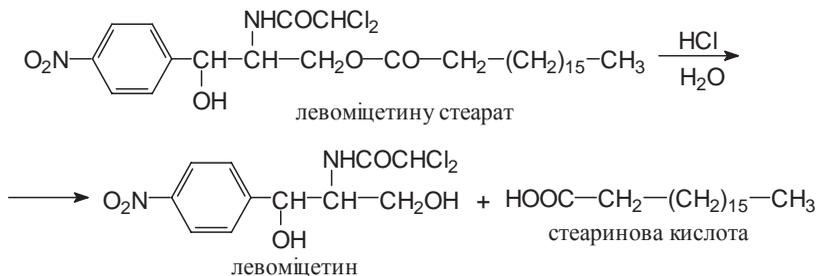
2. Використовують реакції гідролітичного розщеплення в кислому або лужному середовищі з подальшою ідентифікацією утворених продуктів.

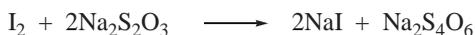
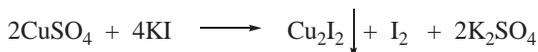
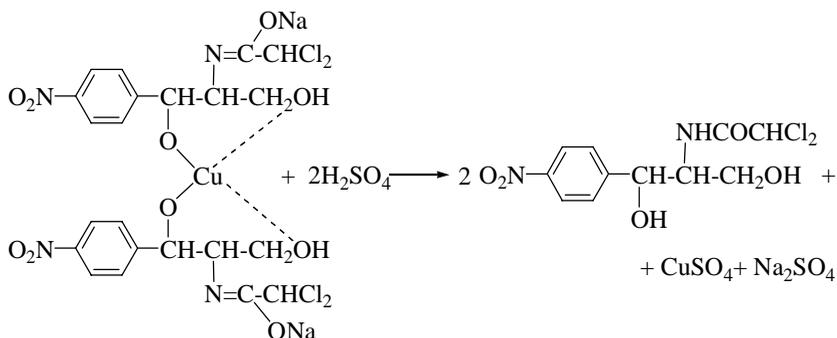
Так, при нагріванні левоміцетину з розчином натрію гідроксиду спочатку виникає жовте забарвлення, що переходить у червоно-оранжеве (внаслідок утворення ацинітроформи), а при подальшому нагріванні утворюється цегляно-червоний осад і з'являється запах амоніаку:



Реакційну суміш фільтрують, у фільтраті підтверджують наявність хлоридів.

3. Левоміцетину стеарат при нагріванні з кислотою хлористоводневою концентрованою гідролізується – утворюється стеаринова кислота, яка спливає на поверхню у вигляді маслянистих крапель, що тверднуть при охолодженні:





6. Аргентометрія ($s = 1/2$) або меркуриметрія ($s = 1$). Методи ґрунтуються на гідролізі левоміцетину у лужному середовищі в присутності гідрогену пероксиду, в результаті якого утворюються 2 молекули натрію хлориду, котрі визначають аргентометрично за Фольгардом або меркуриметрично з індикатором дифенілкарбазидом.

7. Йодометрія. Метод ґрунтується на окисненні продуктів лужного гідролізу левоміцетину. Експериментально встановлено, що $s = 1/3$.

8. Броматометрія, зворотне титрування, $s = 1,5$.

9. Ацидиметрія у неводному середовищі після кислотного гідролізу, $s = 1$.

10. Фотоколориметрія за утворенням азобарвника після відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим діазотуванням і азосполученням.

Зберігання. У закупореній тарі, у склянках із темного скла.

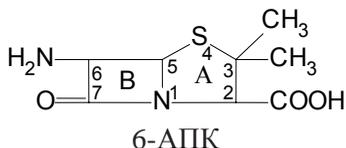
Застосування. Левоміцетин належить до антибіотиків широкого спектра дії, застосовується для лікування дизентерії, пневмонії, коклюшу, черевного тифу та інших інфекційних захворювань. Курс лікування 8–10 днів. У дитячій практиці використовують левоміцетину стеарат, який не має гіркої смаку.

Побічні ефекти. Порушує функцію кровотворних органів, тому при лікуванні левоміцетином необхідний аналіз крові. Може викликати дисбактеріоз.

Антибіотики гетероциклічної структури

Пеніциліни

В основі молекули пеніцилінів лежить 6-амінопеніциланова кислота (6-АПК), яка складається з конденсованих тiazолідинового (А) і β-лактамного (В) циклів:



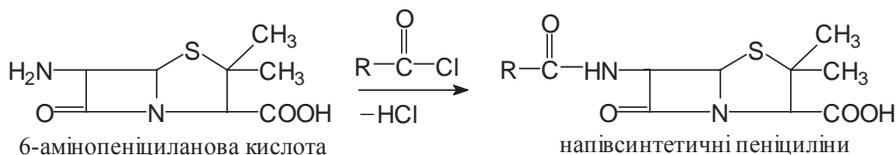
Добування. Природні пеніциліни отримують мікробіологічним синтезом зі штамів *Penicillium notatum* і *Penicillium chrysogenum*.

Для проявлення біологічної активності велике значення має β-лактамний цикл, який дуже нестійкий у кислому і лужному середовищах.

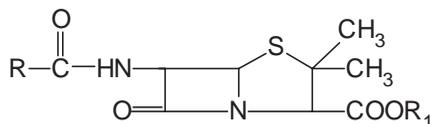
Пеніцилін стоїть біля витоків ери антибіотиків, і у зв'язку з широким використанням зараз 80–90 % штамів стафілококів виробили до нього стійкість, продукуючи фермент пеніциліназу, яка розщеплює β-лактамний цикл.

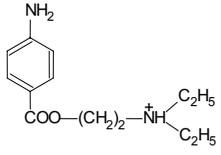
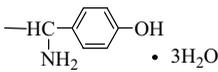
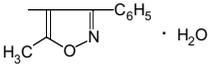
Ураховуючи це і той факт, що пеніциліни найменш токсичні порівняно з іншими антибіотиками, проводиться пошук напівсинтетичних пеніцилінів на основі 6-АПК.

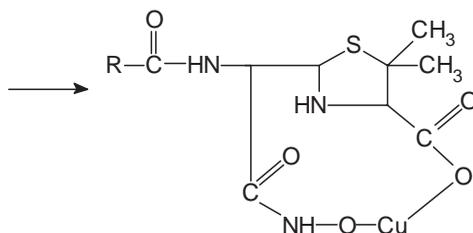
Напівсинтетичні пеніциліни – це ацильні похідні 6-АПК. Ацилюючими агентами є хлорангідриди відповідних карбонових кислот:



У медичній практиці використовують такі лікарські засоби пеніцилінів загальної формули:



Природні пеніциліни		
R	R₁	Назва лікарського засобу
1	2	3
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Na(K)	Бензилпеніциліну натрієва (калієва) сіль (ДФУ) Benzylpenicillinum natricum (kalicum) Benzylpenicillin sodium* (potassium*) Натрію (калію) (2S,5R,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(фенілацетил)аміно]-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	Феноксиметилпеніцилін Phenoxymethylpenicillinum (Penicillium V – пеніцилін фау)
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		Бензилпеніциліну новокаїнова сіль Benzylpenicillinum novocainum
Напівсинтетичні пеніциліни		
$-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Na	Ампіциліну натрієва сіль (ДФУ) Ampicillinum natricum Ampicillin sodium* Натрію (2S,5R,6R)-6-[[(2R)-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат
	H	Амоксициліну тригідрат (ДФУ) Amoxicillinum trihydricum Amoxicillin trihydrate* (2S,5R,6R)-6-[[(2R)-2-аміно-2-(4-гідроксифеніл)ацетил]аміно]-3,3-диметил-7-оксо-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонова кислота
	Na	Оксациліну натрієва сіль Oxacillinum natrium Натрієвої солі 3-феніл-5-метил-4-ізоксазолілпеніциліну моногідрат
$-\underset{\text{COONa}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	Na	Карбеніциліну динатрієва сіль Carbencillinum dinatrium Динатрієва сіль 6-[-2-карбокси-2-фенілацетамідо]-пеніциланової кислоти



б) реакція з хромотроповою кислотою в присутності кислоти сульфатної концентрованої, яка є розрізнявальною, оскільки кожен пеніцилін дає продукт характерного забарвлення (бензилпеніциліни дають коричневе забарвлення, ампіцилін – фіолетове і т. д.);

в) визначення органічно пов'язаного сульфурю після перетворення в сульфід-іон при сплавленні з гідроксидами лужних металів;

г) визначають температуру плавлення N-етилпіперидинової солі бензилпеніциліну (для природних пеніцилінів);

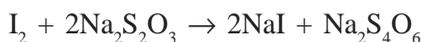
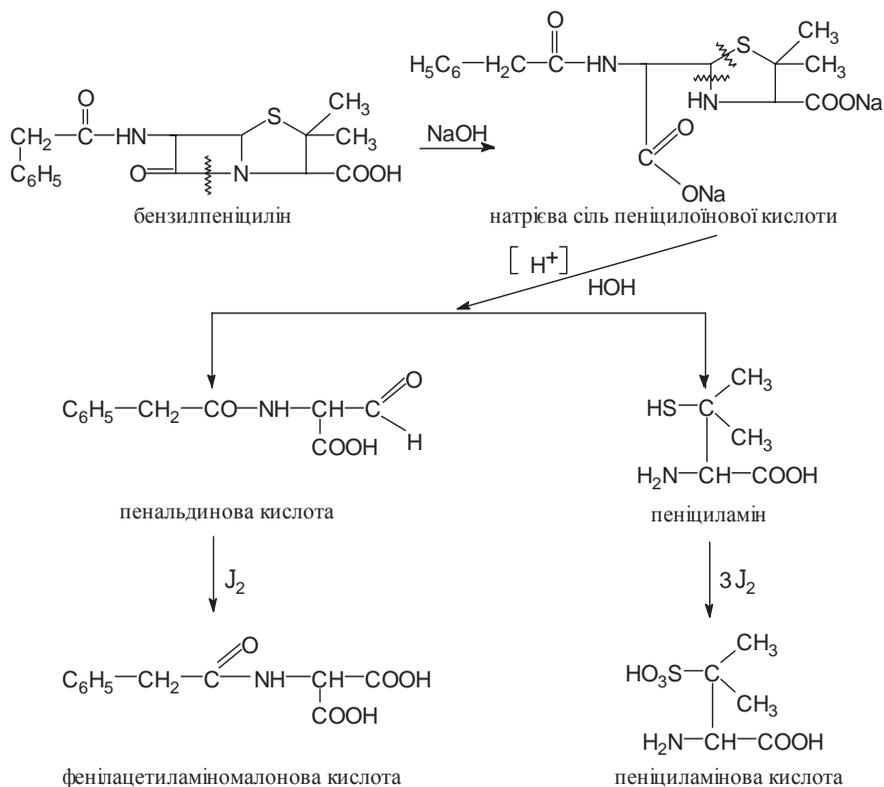
д) реакція на залишок α -амінокислоти (ампіцилін, амоксицилін) – при нагріванні з розчином нінгідрину спостерігається фіолетове забарвлення.

Випробування на чистоту. Вимірюють оптичну густина розчинів природних пеніцилінів при довжині хвилі 264, 280 і 325 нм. Специфічні домішки визначають методом рідинної хроматографії; залишкові кількості органічних розчинників – методом газової хроматографії. Визначають також пірогени, аномальну токсичність і стерильність.

Кількісне визначення.

1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).
2. Мікробіологічним методом дифузії в агар (відтворність результатів – 5–10 %).
3. Хімічним методом у два етапи:
 - а) визначення суми пеніцилінів;
 - б) визначення вмісту відповідної лікарської речовини.

Суму пеніцилінів для лікарських засобів природних пеніцилінів визначають йодометричним методом, суть якого полягає в тому, що продукти лужного гідролізу пеніциліну здатні окиснюватися йодом у присутності ацетатного буферу з рН = 4,5 (хімізм на прикладі бензилпеніциліну):



Паралельно проводять контрольний дослід з аліквотою розчину досліджуваної речовини, яку не піддають лужному гідролізу, $s = 1/4$.

Формула розрахунку результатів визначення суми пеніцилінів, %:

$$\% = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot C \cdot 100}{5 \cdot m}$$

де:

V – різниця в об'ємах 0,01 M розчину натрію тіосульфату, витрачених у контрольному й основному досліді, мл;

T – кількість грамів стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну або феноксиметилпеніциліну у перерахунку на хімічно

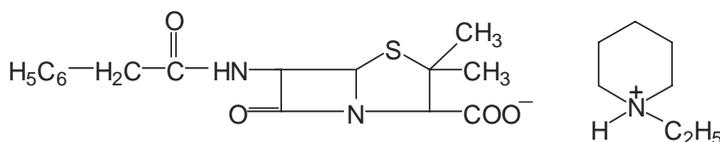
чисту речовину, яка відповідає 1 мл 0,01 М розчину йоду – знаходимо за таблицею фармакопеї з урахуванням температури;
 К – коефіцієнт поправки 0,01 М розчину натрію тіосульфату;
 С – коефіцієнт перерахунку стандартного зразка натрієвої солі бензилпеніциліну на пеніцилін, що досліджується, зазначений у відповідній фармакопейній статті;

m – наважка, г;

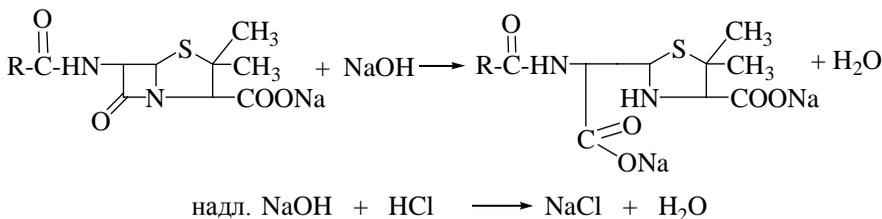
100/5 – розведення.

Цей метод дає дещо завищені результати.

Визначення вмісту бензилпеніциліну проводиться гравіметричним методом за реакцією утворення N-етилпіперидинової солі:



Суму пеніцилінів у напівсинтетичних лікарських речовинах визначають алкаліметрично методом зворотного титрування, з контрольним дослідом, індикатор – фенолфталеїн, s = 1:



4. Спектрофотометричне визначення напівсинтетичних пеніцилінів.

Зберігання. У сухому місці при кімнатній температурі.

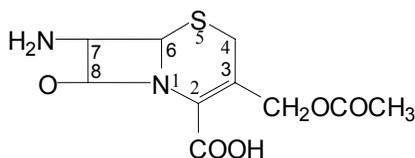
Застосування. Природні пеніциліни впливають на грамозитивні мікроорганізми і використовуються для лікування пневмоній, гонореї, сифілісу, гнійних інфекцій, дифтерії, скарлатини. Їх не можна приймати *per os*, оскільки в кислому середовищі відбувається інактивація (стійкими в кислому середовищі є феноксиметилпеніцилін і напівсинтетичні пеніциліни).

Природні пеніциліни руйнуються під дією пеніцилінази, напівсинтетичні аналоги стійкіші до неї і мають ширший спектр дії.

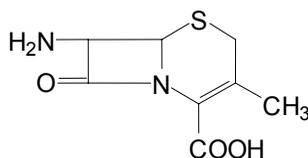
Побічна дія. Пеніциліни можуть викликати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

Цефалоспорины

Цефалоспорины також належать до антибіотиків гетероциклічної структури і є похідними 7-аміноцефалоспоронової кислоти (7-АЦК) і 7-амінодезацетоксицефалоспоронової кислоти (7-АДЦК).



7-АЦК



7-АДЦК

В основі структури цефалоспоринів лежить конденсована система, яка складається з β -лактамного і дигідротіазинового циклів.

Плісеневі гриби *Cephalosporium salmosynnematum* і актиноміцети продукують природний антибіотик – цефалоспорин С, який не знайшов застосування в медицині через низьку активність.

Цефалоспорин-С є джерелом добування напівсинтетичних цефалоспоринів.

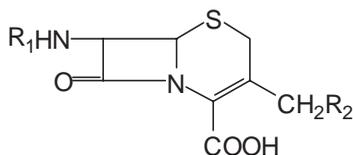
На основі 7-АДЦК синтезовано цефалексин, цефалоридин та ін., а 7-АЦК – цефалотин, цефалогліцин та ін.

У медичній практиці використовують сучасні напівсинтетичні цефалоспорины трьох поколінь:

1. Цефалотин, цефалоридин (цепорин Ю), цефалексин (цепорекс Ю), цефалогліцин, цефазолін (цефамезин, кефзол Ю).
2. Цефуроксим, цефокситим, цефепірін.
3. Цефтріаксон, цефтазидим, цефметазол, цефатаксим.

Вважають, що антибіотична активність цефалоспоринів зумовлюється наявністю β -лактамного циклу, індуктивним ефектом ацильного замісника і стеричним ефектом молекули.

Загальна формула лікарських засобів групи цефалоспоринів:



Похідні 7-АДЦК		
Назва лікарського засобу	R ₁	R ₂
1	2	3
Цефалексин (ДФУ) Cefalexinum Cefalexin* (6R,7R)-7-[(R)-2-аміно-2-фенілацетамідо]-3-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонової кислоти моногідрат		H
Цефалоридин** (цеפורин) Cefaloridinum ** – в 4 положенні –COO ⁻		
Цефазолін (кефзол) Cephazolin		
Цефтріаксону натрієва сіль (ДФУ) Ceftriaxonum natriicum Ceftriaxone sodium* Динатрію (Z)-(6R,7R)-7-[2-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)-ацетамідо]-8-оксо-3-[(2,5-дигідро-2-метил-6-оксидо-5-оксо-1,2,4-тріазин-3-іл)-тіометил]-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилата		
Похідні 7-АЦК		
Цефалотин Cefalotinum		
Цефепірін Cefepirinum		
Цефуроксим Cefuroxim		

1	2	3
<p>Цефотаксиму натрієва сіль (ДФУ) Cefotaximum natriicum Cefotaxime sodium*</p> <p>Натрію (6R,7R)-3-[(ацетилокси)метил]-7-[[<i>(Z)</i>]-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(метоксіміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат</p>		

Властивості. Лікарські речовини – білі, іноді з жовтуватим відтінком порошки. Малорозчинні у воді (за винятком натрієвих солей – цефалексину, цефтріаксону, цефотаксиму), важкорозчинні у спирті. Деякі мають характерний запах і чутливі до дії світла.

Оптично активні речовини групи цефалоспоринів обертають площину поляризації праворуч.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ- та УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія.

2. Реакція з формальдегідом у присутності кислоти сульфатної концентрованої. Реакція розрізнявальна, оскільки кожний з них утворює характерне забарвлення (цефалексин – світло-жовте забарвлення, що переходить у темно-жовте; цефтріаксону натрієва сіль – зеленкувато-жовте, що переходить у жовте; цефотаксиму натрієва сіль – яскраво-жовте, що переходить у коричневе).

3. Наявність β-лактамного циклу обумовлює реакцію утворення гідроксаматів купруму (II) або феруму (III).

4. Із сумішшю кислот сульфатної та нітратної цефалексин набуває жовтого забарвлення, цефалотин – оливково-зеленого, що переходить у червоно-коричневе.

5. Натрієві солі дають відповідні реакції на катіон натрію.

Кількісне визначення.

1. Метод рідинної хроматографії (ДФУ).

2. Хімічні методи (аналогічно пеніцилінам).

3. Біологічні методи.

4. Фізико-хімічні методи (спектрофотометрія, фотоколориметрія).

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.



Застосування. Цефалоспорины мають ширший спектр дії, ніж пеніциліни, і меншу токсичність.

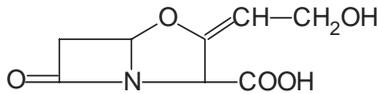
Відмінність у хімічній структурі пеніцилінів і цефалоспоринов зумовлює стійкість цефалоспоринов до стафілокової пеніцилінази і більшу стійкість до дії кислот. Тому цефалоспорины призначають для лікування пеніциліностійких інфекцій.

Лікарські засоби цефалоспоринов використовують при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання, сечових шляхів, статевих органів; при післяопераційних та інших інфекціях.

Інші антибіотики гетероциклічної структури та інгібітори β -лактамов

Останнім часом відкрито нові антибіотики гетероциклічної структури: цефаміцины, тієнаміцины та ін.

Структура, яка поєднує β -лактамний і оксазолідоновий цикли, – **клавуланова кислота:**



3-(2-Гідроксіетиліден)-7-оксо-4-окса-1-азабіцикло[3.2.0]-гептан-2-карбонова кислота

Застосовується як інгібітор β -лактамаз грамполоитивних і грамнегативних бактерій спільно з пеніцилінами і цефалоспоринами, посилюючи їх дію.

Антибіотики-глікозиди

Це велика група антибіотиків, які широко застосовуються в медичній практиці. До неї належать, зокрема, стрептоміцины.

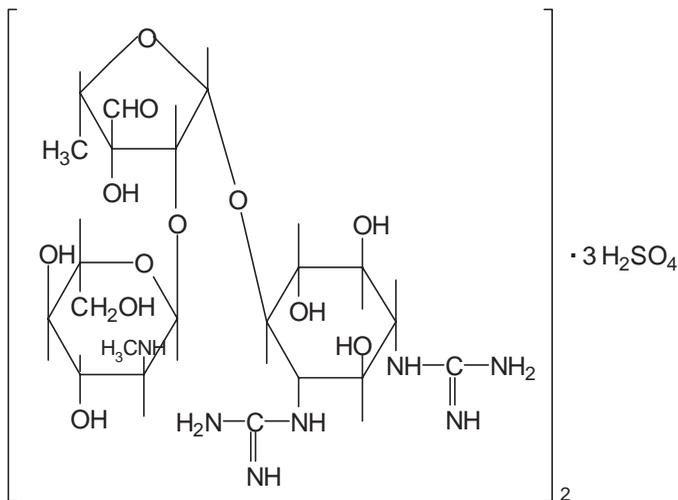
СТРЕПТОМІЦИНИ

Стрептоміцин відкритий у 1944 році американським вченим З. Ваксманом.

Добування. Мікробіологічним синтезом із актиноміцета *Streptomyces griseus*.

У медичній практиці застосовується лікарський засіб стрептоміцину сульфат.

Стрептоміцину сульфат (Streptomycini sulfas) (ДФУ)
Streptomycin sulphate*



Сульфат біс-[N,N'-біс(аміноімінометил)-4-O-[5-деокси-2-O-[2-деокси-2-(метиламіно)- α -L-глюкопіранозил]-3-C-форміл- α -L-ліксофуранозил]-D-стрептаміну]трисульфат

Глікозид стрептоміцин складається з аглікону – стрептидину (1,3-дигуанідино-2,4,5,6-тетраоксициклогексан) і цукрової частини – дисахариду стрептобіозаміну (N-метил-L-глюкозамін і L-стрептоза).

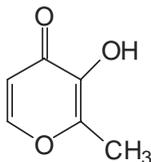
Властивості. Порошок білого або майже білого кольору. Гігроскопічний. Дуже легко розчинний у воді, практично нерозчинний в етанолі і ефірі.

Стрептоміцин проявляє основні властивості завдяки наявності в молекулі нітрогеновмісних груп (дві гуанідинові й одна N-метильна) і тому легко утворює солі.

У слабокислому середовищі розчини стрептоміцину стійкі, а в сильнокислому й особливо в лужному легко гідролізуються на стрептидин і стрептобіозамін, який далі розпадається на *N*-метил-*L*-глюкозамін і *L*-стрептозу.

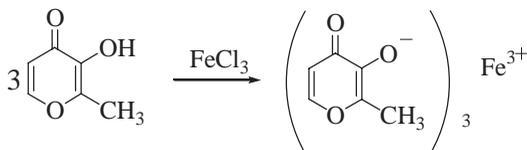
Ідентифікація:

1. Методом тонкошарової хроматографії.
2. Мальтольна проба зумовлена здатністю стрептози у лужному середовищі перетворюватись на мальтол у результаті дегідратації й ізомеризації:



Мальтол (α -метил- β -гідрокси- γ -пірон)

При взаємодії з іонами феруму (III) в кислому середовищі мальтол утворює сполуки, які мають фіолетове забарвлення:



3. Залишок гуанідину в молекулі стрептоміцину відкривають за утворенням фіолетово-червоного забарвлення, яке виникає в лужному середовищі під дією α -нафтолу і натрію гіпохлориту концентрованого. Реакцію повторюють після кислотного гідролізу – виникає лише слабко-жовте забарвлення.

4. Субстанція дає реакцію на сульфати.

5. До експресних методів ідентифікації стрептоміцину належать реакції:

– виділення амоніаку при нагріванні речовини з розчином натрію гідроксиду (гуанідин);

– утворення бурого забарвлення з калію тетраїодомеркурватом лужним (реактив Несслера) і червоного осаду при нагріванні з мідно-тартратним реактивом (альдегідна група).

Кількісне визначення.

1. Мікробіологічний метод (ДФУ).
2. Фотоколориметрія, яка ґрунтується на використанні мальтольної проби.

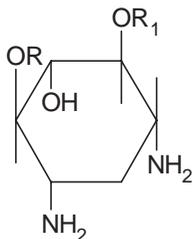
Зберігання. У сухому місці, враховуючи гігроскопічність.

Застосування. При лікуванні туберкульозу, пневмонії, перитоніту, гонореї, бруцельозу.

Антибіотики-аміноглікозиди

У медичній практиці використовують гентаміцину сульфат (ДФУ), канаміцину моносульфат (ДФУ), неоміцину сульфат, мономіцин, амікацину сульфат.

Загальна формула лікарських засобів аміноглікозидів:



де R, R₁ – аміноцукри

Властивості. За фізичними властивостями антибіотики-аміноглікозиди – порошки білого, жовтуватого або кремового кольору, без запаху, гігроскопічні. Легкорозчинні у більшості органічних розчинників, оптично активні.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: температура плавлення, УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія, рідинна хроматографія.
2. Реакція на аліфатичну аміногрупу канаміцину моносульфату – при нагріванні з нінгідрином утворюється фіолетове забарвлення.
3. Субстанції дають реакції на сульфати.
4. Для ідентифікації канаміцину моносульфату та неоміцину сульфату використовують кольорову реакцію зі спиртовим розчином орцину

і кислотою хлористоводневою концентрованою в присутності феруму (III) хлориду. Розчин набуває зеленого забарвлення.

Кількісне визначення.

1. Мікробіологічні методи (ДФУ).
2. Поляриметрія (гентаміцину сульфат).
3. Фотоколориметрія.
4. Абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій областях.

Зберігання. В герметичній упаковці, у захищеному від світла місці.

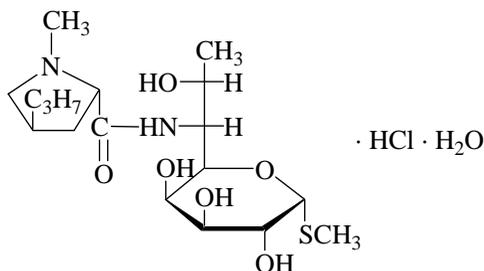
Застосування. Антибіотики-аміноглікозиди мають ширший спектр антибактеріальної дії, ніж антибіотики гетероциклічної структури. Призначають для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, туберкульозу, інфекційних захворювань шкіри, сепсису, інфекцій сечових шляхів.

ЛІНКОМІЦИНИ

Лінкоміцини – група антибіотиків глікозидної будови.

У медичній практиці використовуються лінкоміцину гідрохлорид і клндаміцин.

Лінкоміцину гідрохлорид (Lyncomycin hydrochloridum) (ДФУ) Lyncomycin hydrochloride*



Моногідрат метил-6,8-дидеокси-6-[(2S,4R)-1-метил-4-пропілпіролідин-2-карбоксамідо]-1-тіо-*D*-еритро- α -*D*-галакто-октопіранозиду гідрохлорид

Добування. Антибіотик продукується штамми *Streptomyces lincolnesis var. lincolnesis* або одержується будь-яким іншим способом.

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Дуже легко розчинний у воді, малорозчинний у 96 %-ному спирті, дуже мало розчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі.

Ідентифікація:

1. Фізико-хімічними методами: ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. **Сульфур** визначають після нагрівання розчину субстанції з кислотою хлористоводневою розведеною за реакцією з розчином **натрію нітропрусиду** з додаванням натрію карбонату; поступово з'являється фіолетово-червоне забарвлення.

3. Субстанція дає характерні реакції на **хлориди**.

Кількісне визначення. Методом газової хроматографії.

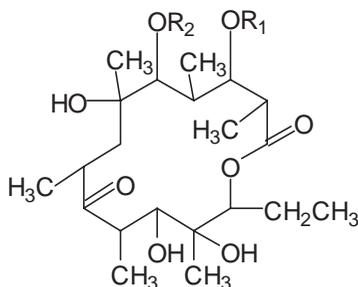
Зберігання. У герметичній упаковці, при кімнатній температурі.

Застосування. Лікування септичних станів, викликаних стафілококами, гострих і хронічних остеомиєлітів, пневмоній, гнійних інфекцій шкіри й м'яких тканин, бешихи, отитів.

АНТИБІОТИКИ-МАКРОЛІДИ

В основі структури антибіотиків-макролідів лежить макроциклічне лактонне кільце з 12–17 атомами карбону в циклі, пов'язане з аміноцукрами (за типом аміноглікозидів) і нейтральними цукрами. Цікавий той факт, що цукрові компоненти антибіотиків-макролідів подібні до цукрів, які входять до структури серцевих глікозидів.

Зараз відомо близько 100 антибіотиків-макролідів загальної формули:



У медичній практиці використовують еритроміцину фосфат (*Erythromycini phosphas*), олеандоміцин, мідекаміцин, джозаміцин.

Застосування. За спектром дії близькі до пеніцилінів. Використовують для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, ревматичних пороків серця, захворювань сечостатевої системи.

АНТИБІОТИКИ-АНЗАМІЦИНИ

В основі їх будови лежить ароматичне ядро, з'єднане з макроциклічним аліфатичним ланцюгом, названим анза-ланцюгом. Аліфатичний ланцюг не містить характерних для антибіотиків-макролідів лактонних зв'язків і приєднується до ядра амідним атомом нітрогену.

До анзаміцинів належать антибіотики рифаміцини, стрептоварицини, толіпоміцини, галоміцини, нафтоміцини та ін.

Як лікарські засоби використовують рифаміцини та їх напівсинтетичні аналоги – рифампіцин [3-(4-метил-1-піперазинілімінометил)-рифаміцин], рифабутин, рифампентин та комбіновані препарати.

Застосування. Широкий спектр дії антибіотиків-анзаміцинів поєднується з високою ефективністю. Призначають у тих випадках, коли інші антибіотики неефективні. Застосовують для лікування всіх форм туберкульозу, при ураженні шлунково-кишкового тракту і гнійних інфекціях у дозах 0,3–0,45 г.

Дуже швидко виробляється стійкість мікроорганізмів до рифампіцину.

Полієнові антибіотики

Антибіотики з протигрибковою дією, що застосовуються в медичній практиці, в основному мають полієнову структуру. Це суміші речовин, дуже близьких за будовою. Молекула кожного з компонентів складається з аглікону, який має макроциклічну структуру, й аміноцукру, з'єднаних між собою глікозидним зв'язком. Полієнова структура аглікону має 6–7 подвійних зв'язків і 35–40 атомів карбону.

У медичній практиці використовують такі лікарські засоби: ністатин, амфотерицин В, леворин, трихоміцин, кандидин, мікогептини, гризеофульвін, амфоглюкамін та ін.

Застосування. Для лікування кандидомікозів, дерматомікозів, трихомоніазу, грибкових захворювань.

Антибіотики-поліпептиди

Антибіотики-поліпептиди за своїм амінокислотним складом, хімічною структурою відрізняються від інших пептидів (білків, гормонів).

Як лікарські засоби застосовуються граміцидин С, поліміксин М, ристоміцин та ін.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. При важких септичних і шлунково-кишкових захворюваннях, коли неефективні інші антибіотики, для промивання гнійних ран, виразок, пролежнів.

Протипухлинні антибіотики

У 1940 році американський вчений З. Ваксман виділив антибіотик актиноміцин, а в 1952-му році було встановлено, що він має протипухлинну активність. Зараз учені всього світу широко проводять дослідження з пошуку нових протиракових засобів і в першу чергу антибіотиків.

Протипухлинні антибіотики, які застосовують у медичній практиці, можна поділити на:

- похідні ауреолової кислоти (олівоміцин);
- похідні антрацикліну (рубоміцин);
- похідні хінолін-5,8-діону (брунеоміцин).

Аналіз цих лікарських засобів ґрунтується на використанні фізичних, фізико-хімічних і хімічних методів.

Зберігання. У закупореній тарі, у сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі.

Література

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1. – Х.: РІПЕГ, 2004. – 494 с.
3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск I. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Выпуск II. – М.: Медицина, 1989. – 398 с.
3. Государственная фармакопея СССР. X издание. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
4. *Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Учебное пособие – 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕД пресс-информ, 2007. – 624 с.
5. *Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р.* Фармацевтична хімія. Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003 – 464 с.
6. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. /Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: Медицина, 1987. – 303 с.
7. *Н. П. Максютин, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко и Ф. А. Митченко.* Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984. – 224 с.
8. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. – 3-е изд., – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 640 с.
9. От субстанции к лекарству: Учеб. пособие/ П. А. Безуглый, В. В. Болотов, И. С. Грищенко и др.; Под ред. В. П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ: Под ред. В. П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005 – 1244.
10. *Block I. H., Beale I. M.* Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. – Lippincott Williams & Wilkins., 2004. – 991 p.
11. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова: под. ред. академика РАМН, проф. А. П. Арзамасцева. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. – 426 с.
12. *Кулешова М. И., Гусева Л. Н., Сивицкая О. К.* Анализ лекарственных

- них форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
13. Фармацевтичний аналіз: Навч посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; За ред. П. О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2001. – 240 с.
 14. Лабораторные работы по фармацевтической химии. /Под ред. В. Г. Беликова. – М.: Высшая школа, 1989.– 375 с.
 15. *Полудек-Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ / Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с.
 16. *Кирхнер Ю.* Тонкослойная хроматография: В 2-х т.; Пер. с англ. – М.: Мир, 1981; Т. I. – 616 с.; Т. II. – 523 с.
 17. *Мазор Л.* Методы органического анализа: Пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 584 с.
 18. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: ООО “Издательство Новая Волна”, 2005. – 1200 с.
 19. *Рубцов М. В., Байчиков А. Г.* Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
 20. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научных трудов ГНЦЛС /Под ред. В. П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: ООО «Рипрег», 1996. – 777 с.
 21. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К.: «Морион», 1999. – 896 с.
 22. British Pharmacopoeia, 2007. – CD-ROM.
 23. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2004. Council of Europe Strasbourg.

Навчальне видання

Петро Овксентійович Безуглий
Іван Семенович Гриценко
Ігор Васильович Українець
Світлана Григорівна Таран
Наталія Юріївна Бевз
Світлана Григорівна Леонова
Наталія Василівна Гарна

Володимир Олексійович Грудько
Вікторія Акопівна Георгіянц
Зінаїда Григорівна Єрьоміна
Ірина Анатоліївна Сич
Ольга Вікторівна Горохова
Тетяна Вікторівна Алексєєва
Олена Валентинівна Колісник

Фармацевтична хімія

Підручник

За загальною редакцією професора П. О. Безуглого

Редактор: *О. В. Марчук*

Коректор: *Л. Я. Шутова*

Комп'ютерна верстка: *С. М. Касіренко*

Підписано до друку 3.10.2007 р. Формат 60Ч84_{1/16}.
Гарнітура Таймс. Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 32. Тираж 2000 прим. Зам. № 331

ПП «Нова Книга»

м. Вінниця, вул. Квятека, 20

Свідоцтво про внесення до державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК №2646 від 11.10.2006 р.

Тел. (0432) 52-34-80, 52-34-82 Факс 52-34-81

E-mail: newbook1@vinnitsa.com

www.novaknyha.com.ua